

COMPUESTOS INHIBIDORES DE BTK

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción proporciona compuestos que
5 son inhibidores de tirosina cinasa, en particular,
inhibidores de tirosina cinasa de Bruton ("BTK", por sus
siglas en inglés), y son útiles para el tratamiento de
enfermedades autoinmunes o inflamatorias, tale como Artritis
Reumatoide ("RA", por sus siglas en inglés), Esclerosis
10 Múltiple ("MS", por sus siglas en inglés), y/o Lupus
Eritematoso Sistémico ("SLE", por sus siglas en inglés).
También se proporcionan procesos para preparar estos
inhibidores, composiciones farmacéuticas que comprenden estos
inhibidores y métodos para usar estos compuestos y
15 composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Debido al progreso hecho para el tratamiento de RA,
permanece una necesidad no cubierta significativa para
terapias mejoradas para proporcionar tratamiento seguro y
20 efectivo de esta y otras condiciones autoinmunes o
inflamatorias. Los tratamientos actuales emplean fármacos
anti-inflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, y
fármacos anti-reumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs,
por sus siglas en inglés) tales como metotrexato, inhibidores
25 de cinasa janus, inhibidores del factor necrosis del tumor,
modificadores de coestimulación, inhibidores de interleucina-

6, y fármacos que agotan las células B. Sin embargo, estos agentes han sido reportados por tener varios efectos adversos, y el tratamiento con agentes biológicos requiere inyecciones las cuales algunos pacientes prefieren evitar.

5 Además, el paradigma actual para el manejo de RA requiere administración a largo plazo de inmunosupresión agresiva, la cual induce remisión sostenida en menos de 50% de pacientes (Véase F.H. Prince, et al., *Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice*, Arthritis Res.

10 Ther. 14 (2) (2012) R68, *Targeted Treatments for Rheumatoid Arthritis 2*, Burmesterm G.R. and Pope, J.E., Lancet (2017), 389:2238-2248).

La BTK es un miembro de la familia TEC de tirosinas cinasas sin receptor. Es esencial para la señalización

15 mediada por el receptor de células B (BCR) por sus siglas en inglés) y respuestas que mantienen el repertorio de células B. La señalización a través de la BCR controla un intervalo de respuestas efectoras que incluyen activación, proliferación y diferenciación de células que producen

20 anticuerpo maduro. Los inhibidores de BTK se cree son útiles para la inhibición de producción de autoanticuerpo, de este modo tratando enfermedades mediadas por el autoanticuerpo. La BTK también es expresada en otras células hematopoyéticas, tales como monocitos, macrófagos, y células mástil, donde

25 regula ciertas respuestas inmunes, tales como producción del TNF estimulada a través de receptores de Fc. De este modo, la

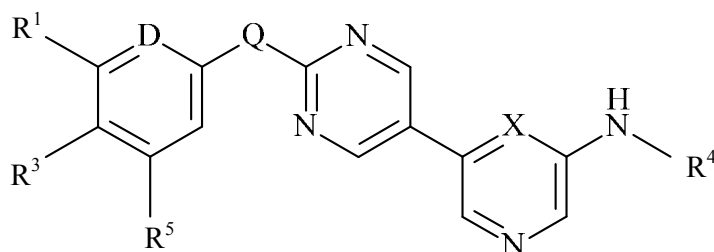
inflamación mediada por el TNF puede ser modulada por inhibidores de BTK de molécula pequeña. Estudios preclínicos de inhibidores de BTK de molécula pequeña han mostrado eficacia en modelos de lupus y artritis inducidos por
5 colágeno (Véase, por ejemplo, *Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis*, Whang J. A. and Chang B.Y., *Drug Discovery Today* (2014), Volume 19, Number 8, 1200-1224). La BTK de objetivo con inhibidores de molécula pequeña puede proporcionar ventajas sobre terapias
10 biológicas para RA tal como modulación de respuestas de células B, y/o activación, mientras mantiene mejor la inmunocompetencia deseable (Véase por ejemplo, *Targeting B cells in treatment of autoimmunity*, Franks, S. E., et al., *Current Opinion in Immunology* (2016), 43:39-45).

15 Por consiguiente, permanece una necesidad no cubierta para agentes mejorados que puedan proporcionar un perfil combinado de tratamiento seguro, efectivo y conveniente de enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, sin las desventajas propuestas por los agentes previos. La
20 Publicación de Solicitud Estadounidense US 2014/0162983 describe ciertas Composiciones y Métodos para la Producción de Compuestos de Pirimidina y Piridina con Actividad Inhibidora de BTK, y menciona los compuestos como útiles en el tratamiento de un número de enfermedades que incluyen
25 cáncer, lupus, trastornos alérgicos, enfermedad de Sjögren y artritis reumatoide.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos alternativos los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como RA, MS, y/o SLE. En adición, los compuestos proporcionan atención a la necesidad para el tratamiento de condiciones mediadas por BTK con eficacia mejorada, y efecto secundario y/o perfiles de tolerabilidad. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de BTK, y demuestran inhibición de BTK potente con selectividad favorable con relación a otras tirosinas cinasas TEC. Como tal, los compuestos de la presente invención se cree, son útiles para el tratamiento de condiciones en las cuales la señalización de BTK desempeña un papel, tal como RA, MS, y/o SLE.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



Fórmula I

en donde:

D es -CR²- o N,

Q es O u NH,

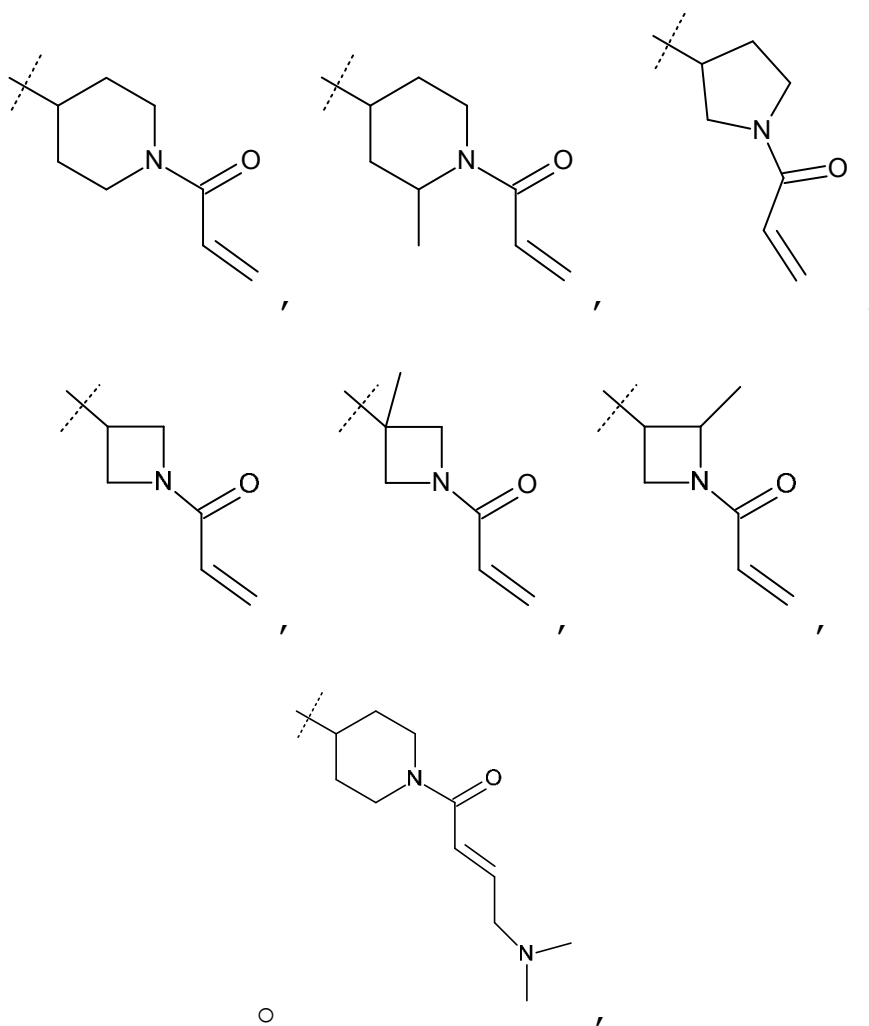
X es -CH- o N,

R^1 es -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -
OCF₃, o -C≡CH,

R^2 es -H, -F o -OCF₃,

R^3 es -H, -Cl o -F,

5 R^4 es



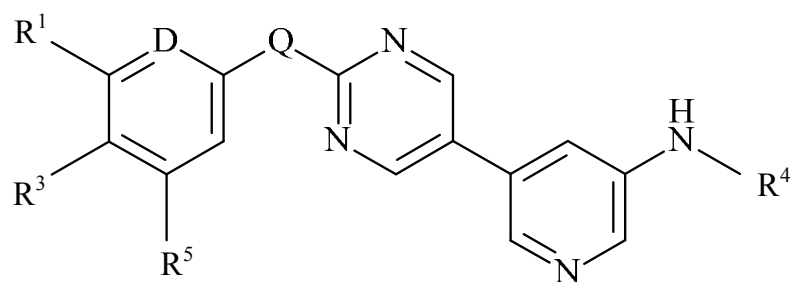
R^5 es -H o -F,

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad preferida la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I como se define anteriormente en donde D es -CR²-, R^1 es -Cl, R^3 es -H, y R^5

es -H.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia:



5

Fórmula Ia

en donde:

D es $-CR^2-$ o N,

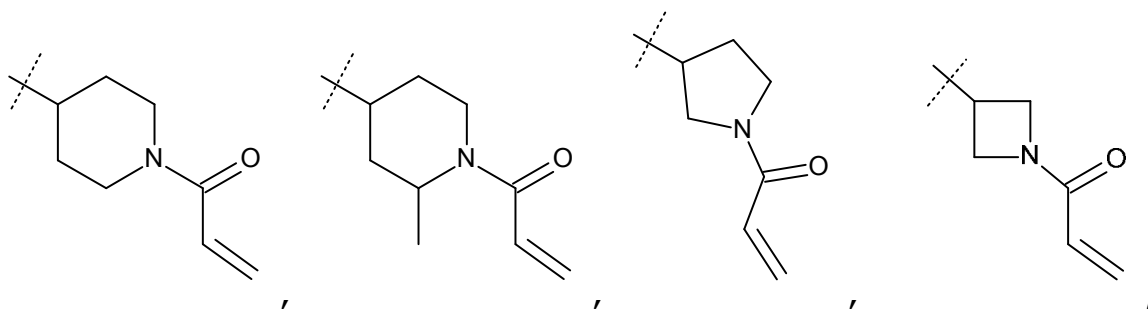
Q es O u NH,

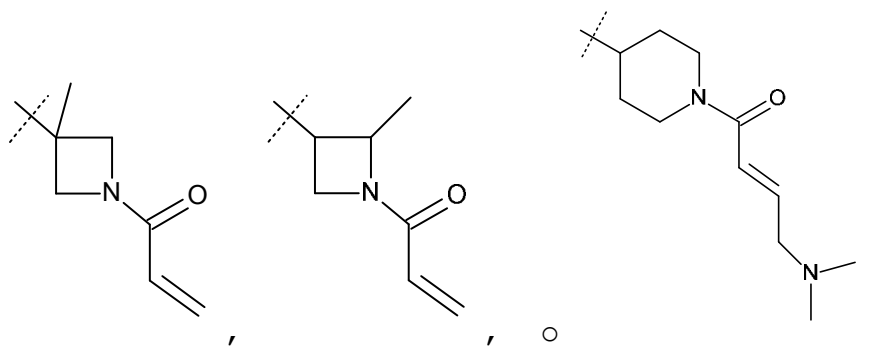
10 R^1 es -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, o $-C\equiv CH$,

R^2 es -H, -F o -OCF₃,

R^3 es -H, -Cl o -F,

R^4 es



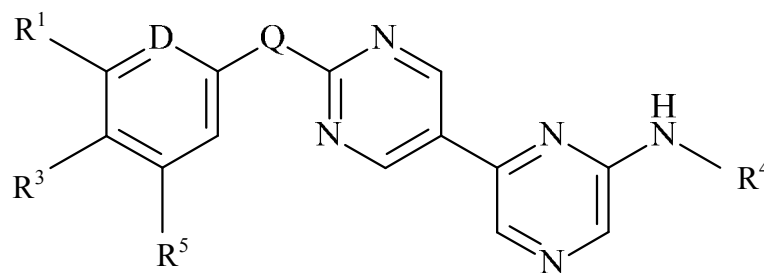


R^5 es -H o -F,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad preferida la presente invención
 5 proporciona un compuesto de Fórmula Ia como se define
 anteriormente en donde D es $-CR^2-$, R^1 es -Cl, R^3 es -H, y R^5
 es -H.

La presente invención proporciona un compuesto de
 la fórmula Ib:



10

Fórmula Ib

en donde:

D es $-CR^2-$ o N,

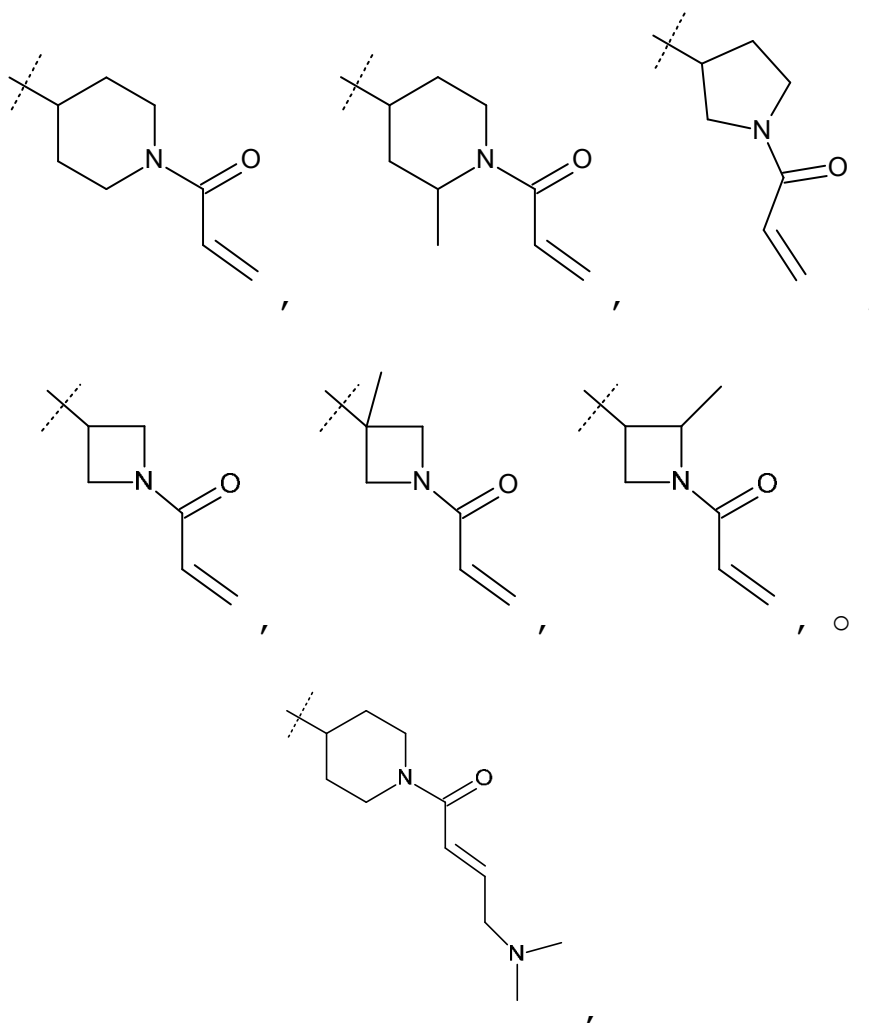
Q es O u NH,

15 R^1 es -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -
 OCF₃, o $-C\equiv CH$,

R^2 es -H, -F o -OCF₃,

R^3 es -H, -Cl o -F,

R⁴ es



5

R⁵ es -H o -F,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad preferida la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib como se define anteriormente en donde D es -CR²-, R¹ es -Cl, R³ es -H, y R⁵

10 es -H.

Las siguientes modalidades particulares son compuestos y/o sales de Fórmula I, Ia, y/o Ib.

La presente invención proporciona un compuesto el

cual es 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto el
5 cual es 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto el
cual es 1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-
10 il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto el
cual es 1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona o una sal del
15 mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto el
cual es 1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-
piperidil]prop-2-en-1-ona o una sal del mismo
20 farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de:

1-[3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

25 3-[5-[5-[(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]pirimidin-2-il]oxibenzonitrilo;

1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

5 1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

10 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

15 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometoxi) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

20 1-[3-[[5-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[5-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

25 1-[3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

(S)-1-(3-((5-(2-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-{(3S)-3-[(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]pirimidin-5-il}piridin-3-il)amino]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)anilino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona;

1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona;

1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona;

1-[4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona;

(E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;

1-[3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoksi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[6-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometil)fenoksi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;

1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenoksi]pirimidin-5-

il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-(2-fenoxipirimidin-5-il)pirazin-2-
 il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-
 5 2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-
 il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-
 2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 10 1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-
 il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 Isómero 1;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-
 (trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-
 15 il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-
 il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-(3-cloro-4-fluoro-anilino)pirimidin-5-
 il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 20 1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-
 (trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-
 il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-
 5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 25 1-[4-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-
 il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[3-[[6-[2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 10 1-[3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
 1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
 15 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona; y
 20 1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-2-metil-1-piperidil]prop-2-en-1-ona,
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
 25 Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. Además, la presente invención
5 proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

10 Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Artritis Reumatoide. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,
15 para uso en el tratamiento de Esclerosis Múltiple. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o
20 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Síndrome de Sjögren. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Pénfigo.

25 Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Artritis Reumatoide. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de

5 Esclerosis Múltiple. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal del mismo

10 farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Síndrome de Sjögren. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Pénfigo.

15 Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Artritis Reumatoide. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal del mismo

20 farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Esclerosis Múltiple. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico. Además, la presente invención

25 proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de

Síndrome de Sjögren. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Pénfigo.

5 Además, la presente invención proporciona 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Artritis Reumatoide. Además, la presente invención
10 proporciona 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Esclerosis Múltiple. Además, la presente invención
15 proporciona 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico. Además, la presente invención
20 proporciona 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Síndrome de Sjögren. Además, la presente invención
25 proporciona 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-

piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Pénfigo.

Además, la presente invención proporciona 1-[4-[[5-
5 [2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-
piperidil]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Artritis Reumatoide. Además, la presente invención proporciona 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-
10 piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Esclerosis Múltiple. Además, la presente invención proporciona 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-
15 piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico. Además, la presente invención proporciona 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-
20 de Síndrome de Sjögren. Además, la presente invención proporciona 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-
piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Pénfigo.

25 La presente invención proporciona además, el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal farmacéutica

del mismo para la manufactura de un medicamento para tratar Artritis Reumatoide. La presente invención proporciona además, el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal farmacéutica del mismo para la manufactura de un medicamento para tratar Esclerosis Múltiple. La presente invención proporciona además, el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal farmacéutica del mismo para la manufactura de un medicamento para tratar Lupus Eritematoso Sistémico. La presente invención proporciona además, el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal farmacéutica del mismo para la manufactura de un medicamento para tratar Síndrome de Sjögren. La presente invención proporciona además, el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal farmacéutica del mismo para la manufactura de un medicamento para tratar Pénfigo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I, Ia, y/o Ib, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Artritis Reumatoide.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I, Ia, y/o Ib, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I, Ia, y/o Ib, y un portador o diluyente farmacéuticamente

aceptable, para uso en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I, Ia, y/o Ib, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Síndrome de Sjögren. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I, Ia, y/o Ib, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de Pénfigo.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar Artritis Reumatoide, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un método para tratar Esclerosis Múltiple, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un método para tratar Lupus Eritematoso Sistémico, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un método para tratar Síndrome de Sjögren, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o

Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además,
la presente invención proporciona un método para tratar
Pénfigo, que comprende administrar a un paciente en necesidad
del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I,
5 Ia, y/o Ib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para
tratar Artritis Reumatoide que comprende administrar a un
paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de 1-
[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-
10 piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención
proporciona un método para tratar Esclerosis Múltiple que
comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo
una cantidad efectiva de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-
15 (difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-
piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención
proporciona un método para tratar Lupus Eritematoso Sistémico
que comprende administrar a un paciente en necesidad del
20 mismo una cantidad efectiva de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-
(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-
piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención
proporciona un método para tratar Síndrome de Sjögren que
25 comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo
una cantidad efectiva de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-

(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-
piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención
proporciona un método para tratar Pénfigo que comprende
5 administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad
efectiva de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-
(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-
piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona, o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable"
incluye una sal de adición de ácido que existe en conjunto
con la porción básica de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o
Ib. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente
aceptables, por ejemplo, aquellas listadas en Handbook of
15 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H.
Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002,
las cuales son conocidas por el experto en la técnica.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables,
otras sales están contempladas en la invención. Pueden servir
20 como intermediarios en la purificación de compuestos o en la
preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o
son útiles para identificación, caracterización o
purificación de compuestos de la invención.

Como se usa en la presente, el término "paciente"
25 se refiere a un animal de sangre caliente tal como un
mamífero e incluye un humano. Un humano es un paciente

preferido. En ciertas modalidades, el paciente es además
caracterizado por sufrir de una enfermedad autoinmune o
inflamatoria que podría beneficiarse de la actividad reducida
de BTK. Una enfermedad autoinmune o inflamatoria que se
5 espera se beneficie de la actividad reducida de BTK incluye
RA, MS, Lupus y en particular SLE, MS que incluye Esclerosis
Múltiple de remisión recidivante (RRMS, por sus siglas en
inglés) y Esclerosis Múltiple progresiva primaria (PPMS, por
sus siglas en inglés), Síndrome de Sjögren, y Pénfigo que
10 incluye Pénfigo vulgar.

Un experto en la técnica puede tratar una
enfermedad autoinmune o inflamatoria administrando a un
paciente que presenta actualmente síntomas, una cantidad
efectiva del compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib. De este
15 modo, como se usa en la presente, los términos "tratamiento"
y/o "tratar" están propuestos para referirse a todos los
procesos en donde puede haber un retardo, interrupción,
detención, control, o pausa del progreso de un trastorno y/o
síntoma existente del mismo, pero no necesariamente indica
20 una eliminación total de todos los síntomas del trastorno. El
tratamiento incluye administración de un compuesto de la
presente invención para el tratamiento de una enfermedad o
condición autoinmune o inflamatoria en un mamífero,
particularmente en un humano, que podría beneficiarse de un
25 nivel reducido de actividad de BTK, e incluye: (a) inhibir
además el progreso de la enfermedad, es decir, detener su

desarrollo; y (b) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o trastorno o aliviar los síntomas o complicaciones de la misma.

Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, se refiere a una cantidad la cual es efectiva en el tratamiento de un trastorno, tal como una enfermedad autoinmune o inflamatoria descrita en la presente. Determinando una cantidad efectiva o dosis de un compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, son considerados un número de factores, que incluyen en los cuales el compuesto de Fórmula I, Ia, y/o Ib, es administrado; si existe co-administración de otros agentes; las especies de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; el grado de involucramiento o la severidad del trastorno, tal como uno autoinmune o inflamatorio; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; y otras circunstancias relevantes.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en la forma de una composición farmacéutica combinada con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción, y naturaleza de los cuales son determinados por la solubilidad y propiedades químicas, que incluyen estabilidad del compuesto seleccionado, la ruta elegida de administración, y práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente

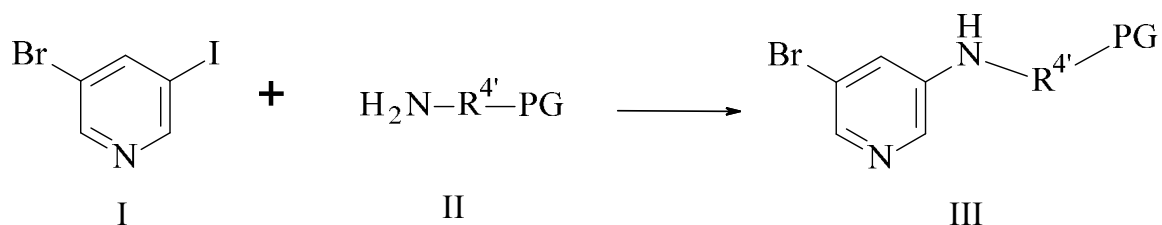
invención, mientras los mismos son efectivos, también pueden ser formulados y administrados en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas preferidas pueden ser formuladas como una tableta, cápsula, 5 solución para administración oral, o solución para inyección. La tableta, cápsula, o solución puede incluir un compuesto de la presente invención en una cantidad efectiva para tratar un paciente en necesidad de tratamiento. Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar 10 fácilmente la forma y modo apropiado de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o condición que será tratado, la etapa del trastorno o condición, y otras circunstancias relevantes (véase, por ejemplo, Remington: The Science and 15 Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012).

Ciertas abreviaturas son definidas como sigue:
"AcOH" se refiere a ácido acético; "Ac" se refiere a acetilo;
"ACN" se refiere a acetonitrilo; "Bn" se refiere a bencilo;"
20 "BOC" se refiere a *tert*-butilcarboniloxi; "BTK" se refiere a tirosina cinasa de Bruton; "n-BuLi" se refiere a *n*-butil litio; "sec-BuLi" se refiere a sec-butil litio; "Bz" se refiere a carbobenciloxi; "CIA" se refiere a artritis inducida por colágeno; "DCM" se refiere a diclorometano o 25 cloruro de metileno; "DIPEA" se refiere a N,N-diisopropiletilamina; "DMF" se refiere a N,N-

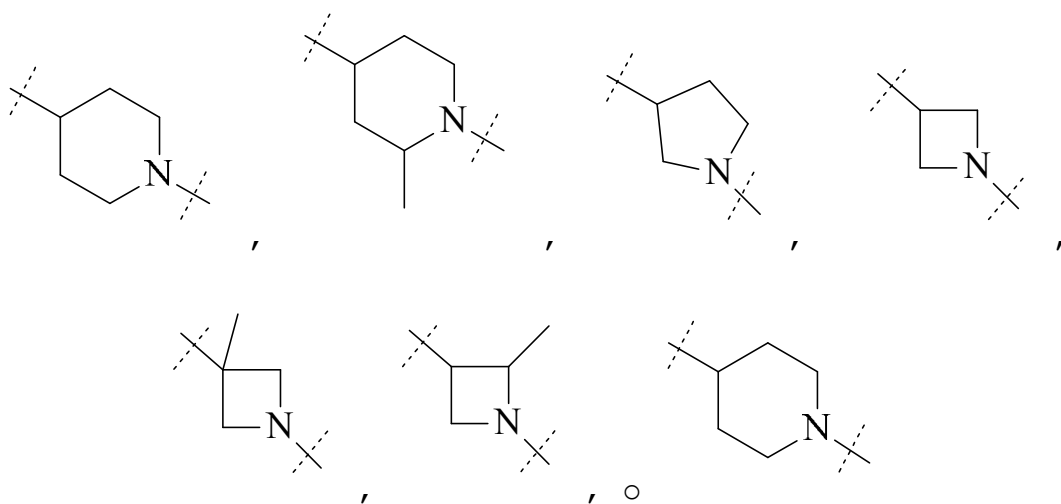
dimetilformamida; "DMA" se refiere a dimetilacetamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "DTT" se refiere a ditionitrosol; "EDTA" se refiere a tetraacetato de etilendiamina; "EGFR" se refiere al receptor del factor de crecimiento epidermal; "EGTA" se refiere a ácido etilenglicol-bis(β -aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético; "Et₂O" se refiere a éter etílico o éter dietílico; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a etanol; "amortiguador FACS" se refiere a salina amortiguada de fosfato (PBS), 2% de suero bovino, 1 mM de EDTA, y 0.1% de azida de sodio, "h" se refiere a hora u horas; "GST" se refiere a glutatión S-transferasa; "HEC" se refiere a hidroxietil celulosa; "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico; "HWB" se refiere a sangre completa humana; "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce 50% de la respuesta inhibidora máxima; "LC-ES/MS" se refiere a Espectrometría de Masas por Electrorrocío de Cromatografía Líquida; "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio; "min" se refiere a minuto o minutos; "Me" se refiere a metilo; "MeOH" se refiere a metanol o alcohol metílico; "MTBE" se refiere a metil-terc-butyl éter; "NMP" se refiere a N-metilpirrolidinona o 1-metilpirrolidinona; "OAc" se refiere a acetiloxi; "³³P" se refiere a fósforo -33; "P80" se refiere a tensoactivo de polisorbato-80; "Prep." se refiere a preparación. "PO" se refiere a administración oral; "psi" se refiere a libras por

pulgada cuadrada; "RT" se refiere a temperatura ambiente; "TEA" se refiere a trietilamina; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano. "HATU" se refiere a N-óxido hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-
 5 1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio; "XPhos Paladaciclo Gen 2" se refiere a cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II). El Isómero 1 se refiere al primer enantiómero para eluir de una
 10 purificación cromatográfica bajo las condiciones proporcionadas.

Esquema de reacción 1



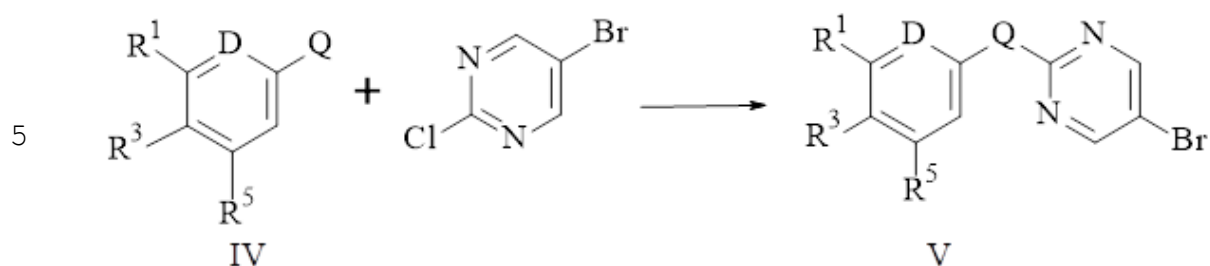
15 $\text{R}^{4'}$ puede ser seleccionado a partir de:



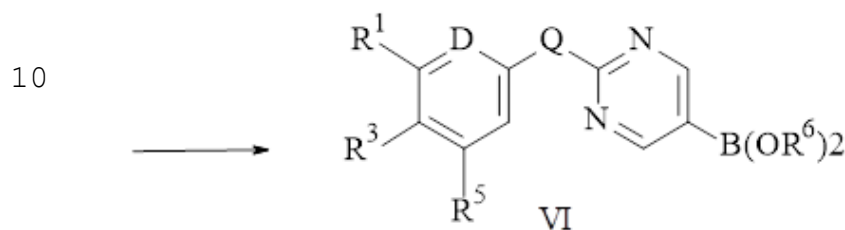
El Esquema de reacción 1 representa la aminación de 3-bromo-5-yodopiridina (I). Como es bien documentado en la literatura, puede ser usada una variedad de condiciones para efectuar este acoplamiento, en general involucrando un catalizador de metal de transición y un complejo de ligando apropiado, tal como cobre (acoplamiento Ullmann) con la presencia de una base leve, o paladio (reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig). Una porción de amina adicional adecuadamente protegida (seleccionada de entre R^{4'} descrito anteriormente) puede estar presente en el sustrato amina involucrado en el acoplamiento cruzado, en donde el grupo protector (PG) puede ser removido y después funcionalizado en etapas subsecuentes. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, BOC, Bz, Bn, Me, tritilo o acetilo. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de una amina apropiadamente sustituida que contiene una porción amino adicionalmente protegida (II) puede ser calentado con aproximadamente 0.75 - 1 equivalentes de 3-bromo-5-yodopiridina en la presencia de aproximadamente 0.1 - 0.25 equivalentes de una fuente de cobre (I), *por ejemplo*, bromuro de cobre (I), y aproximadamente 0.1 - 0.25 equivalentes de un complejo de ligando adecuado, *por ejemplo*, BINOL o 1,1'-bi-2-naftol, en un solvente polar adecuado, tal como DMF o DMSO, que contiene aproximadamente 1.25 - 1.5 equivalentes de una base adecuada, tal como fosfato de potasio o carbonato de sodio, para obtener el producto N-

amina arilada protegido (III).

Esquema de reacción 2



Q = OH, NH₂,
NHCH₃, o NH-PG



R⁶ = H o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-

15 El Esquema de reacción 2 representa la preparación de ácidos y ésteres 2-oxo- y 2-aminopirimidin-5-il borónicos (VI). En general, en la reacción S_NAr, como es bien conocida por una persona experta, un fenol apropiadamente sustituido o polisustituido (IV; D=CR², en donde R² se selecciona a partir

20 de H, F, o OCF₃; Q=OH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H), una anilina sustituida o polisustituida (IV; aminopiridina D=CR², en donde R² se selecciona a partir de H, F, o OCF₃; Q=OH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H), una 2-

25 aminopiridina sustituida o polisustituida (IV; D=N; Q=NH₂; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃,

OCF₂H), o una aminopiridina N-sustituida (IV; D=N; Q=NHCH₃ o, por ejemplo, NH-PG, en donde el PG es un grupo protector adecuado para remoción fácil como también se describe en la técnica), puede ser acoplado a 5-bromo-2-cloropirimidina, con
5 o sin una base inorgánica o no nucleofílica, para proporcionar una 2-fenoxi-5-bromopirimidina apropiadamente sustituida o polisustituida (V; D=CR², en donde R² se selecciona a partir de H, F, o OCF₃; Q=O; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H), una 2-
10 aminofenil-5-bromopiridina apropiadamente sustituida o polisustituida (V; D=CR², en donde R² se selecciona a partir de H, F, o OCF₃; Q=N; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H), o una 2-aminopiridil-5-bromopirimidina apropiadamente sustituida o polisustituida
15 (V, D=N; Q=NH, R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H), respectivamente. Más específicamente, aproximadamente 1.0 - 1.25 equivalentes de un fenol apropiadamente sustituido o polisustituido pueden ser calentados, hasta aproximadamente 100 °C, junto con
20 aproximadamente 1 equivalente de 5-bromo-2-cloropirimidina y aproximadamente 2.5 o más equivalentes de una base adecuada tal como K₂CO₃, en un solvente orgánico polar adecuado, por ejemplo, DMF, para obtener el compuesto 2-(sustituido o polisustituido)fenoxi-5-bromopirimidina (V; D=CR², en donde R²
25 se selecciona a partir de H, F, o OCF₃; Q=O; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H). Más

específicamente, aproximadamente 1 equivalente de una anilina sustituida o polisustituida o 2-aminopiridina y aproximadamente 1 equivalente de 5-bromo-2-cloropirimidina pueden ser calentados en conjunto a una temperatura apropiada en un solvente orgánico polar adecuado, *por ejemplo*, NMP, bajo condiciones de microondas, para proporcionar el compuesto 2-(sustituido o polisustituido)anilino-5-bromopirimidina (V; $D=CR^2$, en donde R^2 se selecciona a partir de H, F, o OCF_3 ; $Q=NH$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alquilo C1-3, alcoxi C1-3, CN, OCF_3 , OCF_2H) o el compuesto 2-(sustituido o polisustituido) aminopiridil-5-bromopirimidina (V; $D=N$; $Q=NH$, $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alquilo C1-3, alcoxi C1-3, CN, OCF_3 , OCF_2H), respectivamente.

La conversión del bromuro de arilo a ya sea el ácido borónico ($R^6=H$) o éster boronato [$R^6= -C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$] es bien apreciado en la técnica. El ácido borónico VI ($R^6=H$), puede ser preparado a partir del compuesto de tipo V, *por ejemplo*, en un solvente orgánico polar adecuado o mezcla de solvente, *por ejemplo*, THF/tolueno, por intercambio de litio halógeno usando *n*-BuLi, *sec*-BuLi, o LDA, a baja temperatura, con apagado de las especies de aril litio generadas *in situ* con un trialquilborato. La hidrólisis subsecuente en un solvente alcohólico adecuado puede proporcionar el ácido borónico. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de una 2-fenoxi-5-bromopirimidina apropiadamente sustituida, puede ser disuelto en aproximadamente una mezcla 4:1 de

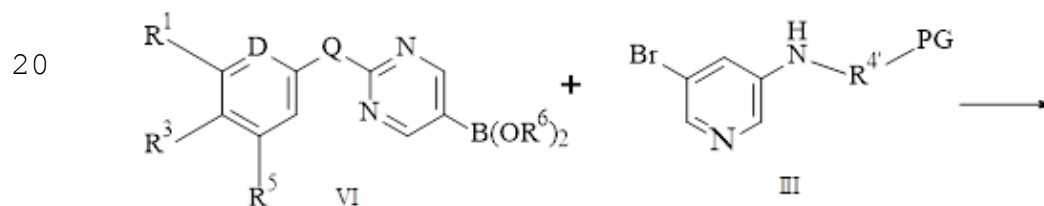
tolueno:THF y enfriado a aproximadamente -70°C . Aproximadamente 1.2 - 1.6 equivalentes de triisopropilborato pueden ser agregados por goteo, con adición lenta subsecuente de aproximadamente 1.3 - 1.6 equivalentes de *n*-BuLi a -70°C .

5 La adición de exceso de MeOH, subsecuente al calentamiento a RT, y adición de agua con ajuste de pH para acidificación puede proporcionar el ácido 2-fenoxi-pirimidin-5-il borónico apropiadamente sustituido (VI; $\text{D}=\text{CR}^2$ como se describe anteriormente; $\text{Q}=\text{O}$; $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^5=\text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{CH}$, alquilo C_{1-3} ,
10 alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H ; $\text{R}^6=\text{H}$). Adicionalmente, el éster pinacol borónico puede ser preparado mediante una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición, como se describe bien en la técnica. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de una fenoxi- o anilino-5-
15 bromopirimidina 2-mono o polisustituida apropiada (V ; $\text{D}=\text{CR}^2$ como se describe anteriormente; $\text{Q}=\text{O}$ u N ; $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^5=\text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{CH}$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), aminopiridil-5-bromopirimidina 2-mono o polisustituida apropiada (V ; $\text{D}=\text{N}$; $\text{Q}=\text{NH}$, $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^5=\text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{CH}$, alquilo
20 C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), respectivamente, puede ser tratada con aproximadamente 1.2 equivalentes de bis(pinacolato)diboro en la presencia de aproximadamente 0.1 - 0.2 equivalentes de un complejo de paladio-ligando, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de
25 DCM - dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), y una base leve, por ejemplo, KOAc, NaOAc, o

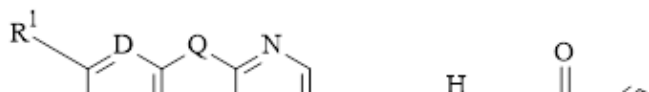
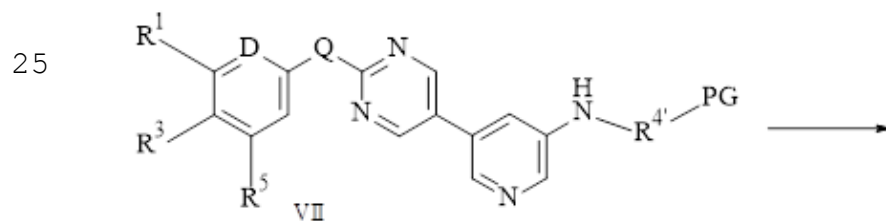
K_2CO_3 , en un solvente orgánico polar, por ejemplo, Et_2O , THF, DMF, o 1,4-dioxano, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno con calentamiento para proporcionar la fenoxi- o anilino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina 2-mono o polisustituida correspondiente (VI; $D=CR^2$ como se describe anteriormente; $Q=O$ u NH ; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN , OCF_3 , OCF_2H ; $R^6= -C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$) o la aminopiridil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina 2-mono o polisustituida correspondiente (VI; $D=N$; $Q=NH$, $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN , OCF_3 , OCF_2H), respectivamente.

15

Esquema de reacción 3



$Q = O, NH, N(CH_3)$ o $N-PG$
 $R^6 = H$ o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$



El Esquema de reacción 3 representa la preparación de compuestos de tipo VIII (con R^{4'} elegido de entre los grupos listados anteriormente), los cuales pueden ser
10 preparados mediante un acoplamiento cruzado mediado por metal de transición, como se describe bien en la técnica, de la 5-bromopiridina III apropiadamente 3-sustituida (con PG como se describe en el Esquema de reacción 1) y el éster borónico o ácido pirimidin-2-il borónico apropiadamente 2-sustituido,
15 para obtener el intermediario amino-prottegido VII (con PG como se describe en el Esquema de reacción 1; D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2), con desprotección y acilación subsecuente. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de la 5-bromopiridina 3-sustituida apropiadamente sustituida (III) puede ser
20 calentado bajo irradiación de microondas con aproximadamente 1-1.2 equivalentes del éster borónico o ácido borónico apropiado (VI, R=H o -C(CH₃)₂(CH₃)₂C-) y aproximadamente 0.05 - 0.1 equivalentes de un complejo de paladio-ligando, *por ejemplo*, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de
25 DCM - dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-

paladio(II), en la presencia de una base leve adecuada, *por ejemplo*, KOAc, CsCO₃, CsF, o NaHCO₃, y una mezcla de agua y un solvente orgánico polar adecuado, *por ejemplo*, THF o 1,4-dioxano, para obtener los compuestos de tipo VII (con PG como se describe en el Esquema de reacción 1 y D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2). La desprotección subsecuente del grupo protector puede ser realizada bajo un arreglo amplio de condiciones apropiadas para tal grupo protector y es bien apreciado en la técnica.

10 Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de un compuesto apropiadamente sustituido de tipo VII, en donde PG = BOC, puede ser tratado con un exceso de un ácido apropiado, *por ejemplo*, HCl o TFA, en un solvente orgánico adecuado, *por ejemplo*, DCM, EtOAc, o THF, para proporcionar la amina

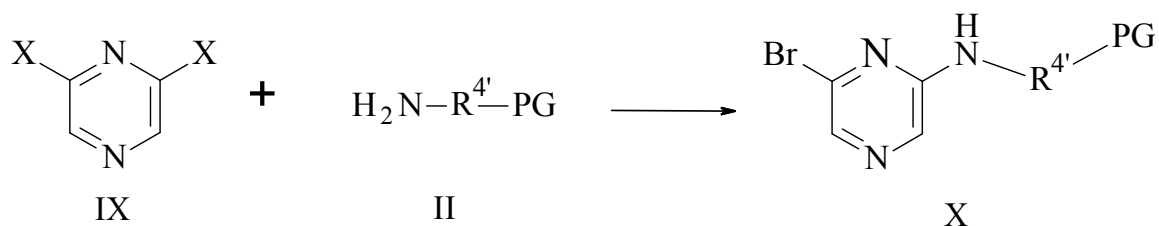
15 desprotegida cruda. La acilación *in situ* subsecuente con cloruro de aciloilo o un cloruro de aciloilo adecuadamente sustituido puede ser realizada en la presencia de una base orgánica no nucleofílica adecuada, *por ejemplo*, DIPEA o TEA, en un solvente orgánico adecuado, tal como DCM o THF, a

20 aproximadamente RT a -78 °C, para obtener compuestos de tipo VIII (con D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2). Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de la amina desprotegida cruda previamente descrita pueden ser disueltos en DCM en la presencia de

25 exceso de DIPEA, enfriada a -78 °C, y tratada por goteo con aproximadamente 1 - 1.1 equivalentes de cloruro de aciloilo

disuelto en DCM, para obtener el compuesto deseado de tipo VIII (Q=O u NH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H; Y= H, CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃).

5 Esquema de reacción 4

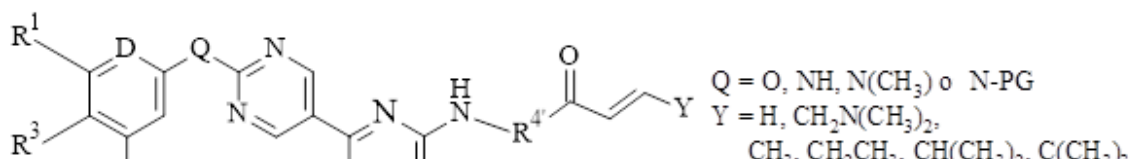
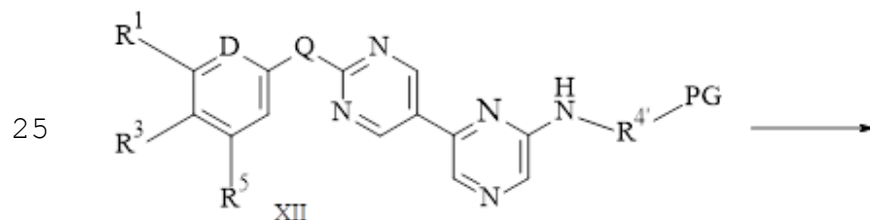
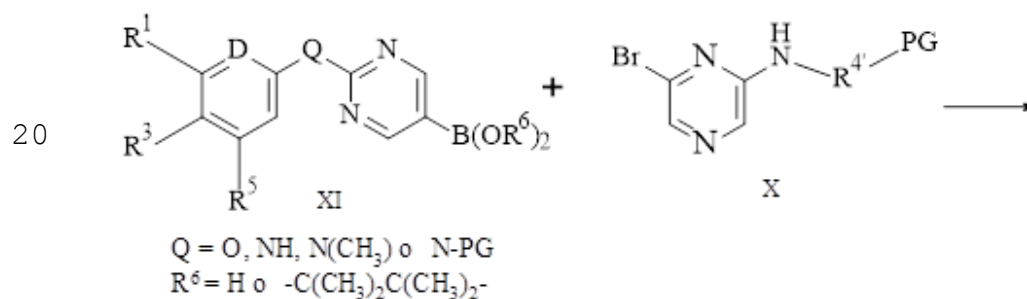


El Esquema de reacción 4 representa la aminación de 2,3-dihalopirazina (IX; X = Cl, Br, I). Como es bien documentado en la literatura, una variedad de condiciones, similares a aquellas descritas en el Esquema de reacción 1, pueden ser usadas para efectuar este acoplamiento, en general que involucra desplazamiento tipo S_NAr del 2-halógeno de una 2,6-dihalopirazina, o un catalizador de metal de transición y un complejo de ligando apropiado, tal como cobre (acoplamiento Ullmann) con la presencia de una base leve, o paladio (reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig). Una porción de amina adicional adecuadamente protegida (seleccionada de entre los grupos R^{4'} protegidos como se describe en el Esquema de reacción 1) puede estar presente en el sustrato de amina involucrado en el desplazamiento acoplamiento cruzado, en donde el grupo protector (PG) puede ser removido y después funcionalizado en etapas subsecuentes. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan

a, BOC, Bz, Bn, Me, tritilo, o acetilo. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de una diamina (II) apropiadamente sustituida y mono-protegida puede ser calentada con aproximadamente 0.75 - 1 equivalente de 2,6-
 5 dibromopirazina en la presencia de aproximadamente 1.25 - 1.5 equivalentes de una amina no nucleofílica, tal como TEA, en un solvente polar adecuado, tal como DMF o DMSO, con calentamiento a aproximadamente 90 °C por aproximadamente 4-18 h, para obtener el producto de amina N-arilada protegida
 10 (X).

15

Esquema de reacción 5



El Esquema de reacción 5 representa la preparación de compuestos de tipo VIII, los cuales pueden ser preparados bajo condiciones similares descritas en el Esquema de reacción 3, particularmente, mediante un acoplamiento cruzado mediado por metal de transición, como se describe bien en la técnica, de la 5-halopirazina X apropiadamente 2-sustituida (con PG como se describe en el Esquema de reacción 4) y el ácido pirimidin-2-il borónico o éster borónico apropiadamente 5-sustituido XI (con D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2), para obtener el intermediario XII amino-prottegido (con PG como se describe en el Esquema de reacción 1; D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2). La desprotección y acilación subsecuente como se describe en el Esquema de reacción 3 puede ser realizada para obtener los compuestos de tipo XII deseados. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de la 6-halopirazina 2-sustituida apropiadamente sustituida (X) puede ser calentado bajo irradiación de microondas con aproximadamente 1-1.2 equivalentes del ácido borónico o éster borónico XI apropiado y aproximadamente 0.05-0.1 equivalentes de un complejo de paladio-ligando, por ejemplo,

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) - DCM, en la presencia de una base leve adecuada, *por ejemplo*, KOAc, CsCO₃, CsF, o NaHCO₃, y una mezcla de agua y un solvente orgánico polar adecuado, *por ejemplo*, THF o 1,4-dioxano, para obtener los compuestos de tipo XI (con PG como se describe en el Esquema de reacción 4, y D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2). La desprotección subsecuente del grupo protector puede ser realizada bajo un amplio arreglo de condiciones apropiadas para tal grupo protector y es bien apreciado en la técnica. Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de un compuesto apropiadamente sustituido de tipo XII, en donde PG = BOC, puede ser tratado con un exceso de un ácido apropiado, *por ejemplo*, HCl o TFA, en un solvente orgánico adecuado, *por ejemplo*, DCM, EtOAc, o THF, para proporcionar la amina desprotegida cruda. La acilación *in situ* subsecuente con cloruro de acilo o un cloruro de acilo adecuadamente sustituido puede ser realizada en la presencia de una base orgánica no nucleofílica adecuada, *por ejemplo*, DIPEA o TEA, en un solvente orgánico adecuado, tal como DCM o THF, a aproximadamente RT a -78 °C, para obtener compuestos de tipo XIII (con D, R¹, R³, R⁵, y Q como se describe en el Esquema de reacción 2). Más específicamente, aproximadamente 1 equivalente de la amina desprotegida cruda previamente descrita puede ser disuelto en DCM en la presencia de exceso

de DIPEA, enfriado a -78°C , y tratado por goteo con aproximadamente 1 - 1.1 equivalentes del cloruro de acrililoilo apropiadamente sustituido disuelto en DCM, para obtener el compuesto deseado de tipo XIII ($\text{D}=\text{CR}^2$ o N, en donde R^2 es como se describe en el Esquema de reacción 2; Q = O u NH; $\text{R}^{4'}$ seleccionado a partir del grupo descrito en el Esquema de reacción 1; R^1 , R^3 , $\text{R}^5=\text{H}$, Cl, Br, F, CH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H ; Y= H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

10 Preparaciones y Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran además la invención y representan la síntesis típica del compuesto de la invención. Los reactivos y materiales de partida son fácilmente disponibles o pueden ser fácilmente sintetizados por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Se debe entender que las Preparaciones y Ejemplos son expuestos por medio de ilustración y sin limitación y que varias modificaciones pueden ser elaboradas por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

20 Se realizó LC-ES/MS en un sistema de cromatografía líquida AGILENT® HP1100. Se realizaron mediciones de espectrometría de masas por electrorrocío (adquiridas en modo positivo y/o negativo) en un espectrómetro de masas de cuádruplo de Detector Selectivo de Masas de interfaz con el HP1100 HPLC. Condiciones de LC-MS (pH bajo): columna: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2.1 × 50 mm 3.5 μm ; gradiente: 5-

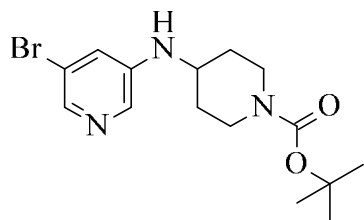
100% B en 3 min, después 100% B por 0.75 min, o 5-95% B en 1.5 min, después 95% B por 0.25 min; temperatura de columna: 50 °C +/-10 °C; velocidad de flujo: 1.2 mL/min; Solvente A: agua desionizada con 0.1% de HCOOH; Solvente B: ACN con 0.1%
5 de ácido fórmico; longitud de onda 214 nm. Condiciones de LC-MS alternas (pH alto): columna: columnas XTERRA® MS C18 2.1×50 mm, 3.5 µm; gradiente: 5% de solvente A por 0.25 min, gradiente desde 5% hasta 100% de solvente B en 3 min y 100% de solvente B por 0.5 min o 10% hasta 100% de solvente B en 3
10 min y a 100% de solvente B por 0.75 min o 5-95% B en 1.5 min, después 95% B por 0.25 min; temperatura de columna: 50 °C +/-10 °C; velocidad de flujo: 1.2 mL/min; Solvente A: 10 mM de NH₄HCO₃ pH 9; Solvente B: ACN; longitud de onda: 214 nm.

Se realizaron espectros de NMR en un Espectrómetro
15 de NMR Bruker AVIII HD 400 MHz o un Espectrómetro de NMR Varian VNMRs 300 o 400 MHz, obtenido como soluciones de CDCl₃ o DMSO-d₆ reportadas en ppm, usando solvente residual [CDCl₃, 7.26 ppm; DMSO-d₆, 2.05 ppm] como estándar de referencia. Cuando las multiplicidades pico se reportan, pueden ser
20 usadas las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br s (singlete amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento (J), cuando se reportan, son reportadas en hertz (Hz).

25 **Preparación 1**

4-[(5-bromo-3-piridil)amino]piperidin-1-carboxilato

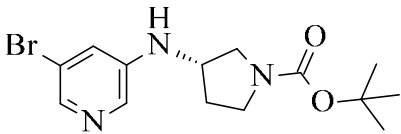
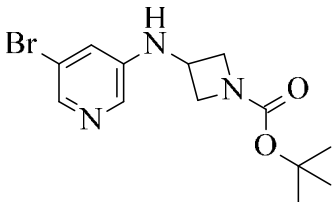
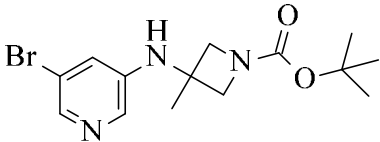
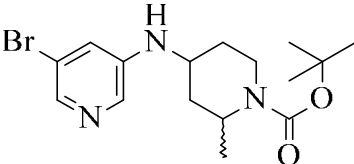
de *terc*-butilo



Un vial de reacción seco de 20 mL se cargó con 3-bromo-5-yodopiridina (2.0 g, 6.9 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, 9.0 mmol), bromuro de cobre (I) (0.2 g, 1.4 mmol), 1,1'-bi-2-naftol (0.4 g, 1.4 mmol), K₃PO₄ (2.9 g, 13.8 mmol), y DMF (6.5 g, 6.9 mL). Nitrógeno seco se burbujeó en la subsuperficie por 5 minutos. El vial se selló y calentó a 85 °C por un total de 3 h y después se enfrió a RT. La mezcla se diluyó con EtOAc y la mezcla se filtró sobre tierra diatomácea y una almohadilla de gel de sílice. Lo filtrado se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando un gradiente de 40 hasta 100% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 65% de rendimiento). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 356.0/358.0 [M+H].

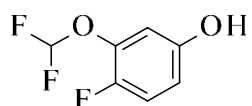
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 1, usando 3-bromo-5-yodopiridina y una amina apropiadamente sustituida.

Prep.	Estructura	Nombre	MS ES/MS <i>m/z</i> (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
-------	------------	--------	--

2		(3S)-3-[(5-bromo-3-pyridil)amino]pyrrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	342.0/344.0
3		3-[(5-bromo-3-pyridil)amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	328.0/330.0
4		3-[(5-bromo-3-pyridil)amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	342.0/344.0
5		4-[(5-bromopiridin-3-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	370.1/372.1

Preparación 6

3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenol

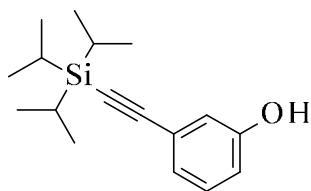


5 5-bromo-2-fluoro-1-difluorometoxibenceno (1.0 g, 4.1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.3 g, 5.0 mmol), complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) - diclorometano (0.3 g, 0.4 mmol), KOAc (0.8 g, 8.3 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (8.3 mL) se agregan a un recipiente de

presión. Se burbujeó argón a través de la solución por varios minutos. El recipiente se selló y se calentó a 85 °C durante la noche. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de tierra diatomácea. Lo filtrado se concentró a un aceite crudo negruzco bajo presión reducida y se disolvió en acetona (14 mL). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y una solución de peroximonosulfato de potasio (3.1 g, 5.0 mmol) en agua (13.8 mL) se agregó durante 10 min. Después de la agitación por 2 h mientras se mantiene la temperatura a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas resultantes se separaron, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando un gradiente de 10-50% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0.77 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. ES/MS *m/z* 176.8 [M-H].

Preparación 7

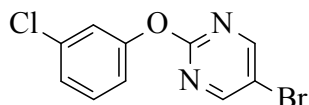
3-(2-triisopropilsililetinil)fenol



Se burbujeó gas de argón a través de una solución de 3-yodofenol (2.0 g, 8.9 mmol) en THF anhidro (44 mL) y TEA (11 mL) por varios minutos. Dicloruro de bis (trifenilfosfino)paladio(II) (0.25 g, 0.36 mmol), yoduro cuproso (0.1 g, 0.5 mmol), y (triisopropilsilil)acetileno (2.4 mL, 11.0 mmol) se agregaron secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y la mezcla se filtró a través de tierra diatomácea. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida a un aceite oscuro, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando 10% EtOAc en hexanos, para obtener el compuesto del título (2.0 g, 98% de rendimiento). ES/MS *m/z* 273.2 [M-H].

Preparación 8

5-bromo-2-(3-clorofenoxi)pirimidina

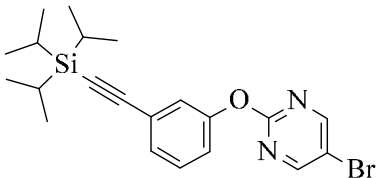
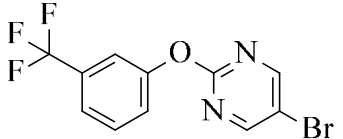
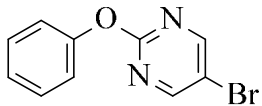
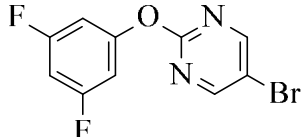
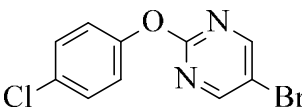
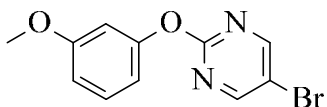


3-Clorofenol (6.0 g, 44.0 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (8.1 g, 40.9 mmol) y K₂CO₃ (45.0 g, 105.0 mmol) se suspendieron en DMF (30 mL). La mezcla resultante se calentó por 2 h a 100 °C. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas resultantes se separaron, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna

instantánea de gel de sílice, usando 100% de DCM como el eluyente, para obtener el compuesto del título (11.0 g, 99% de rendimiento). ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 284.8/ 286.8 [M+H].

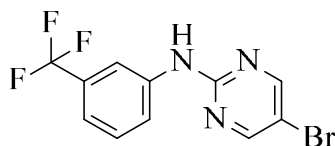
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 8, usando 5-bromo-2-cloropirimidina y un fenol apropiadamente sustituido.

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
9		5-bromo-2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidina	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 302.8/304.8/ 306.8
10		3-(5-bromopirimidin-2-il)oxibenzonitrilo	275.8/277.8
11		5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidina	316.8/318.8
12		5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi]pirimidina	334.8/336.8
13		5-bromo-2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidina	334.8/336.8
14		5-bromo-2-(3-fluorofenoxi)pirimidina	268.8/270.8

15		2-[3-(5-bromopirimidin-2-yl)oxifenil]etnil-triisopropil-silano	431.0/433.0
16		5-bromo-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidina	318.8/320.8
17		5-bromo-2-fenoxi-pirimidina	250.8/252.8
18		5-bromo-2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidina	286.8/288.8
19		5-bromo-2-(4-clorofenoxi)pirimidina	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 284.8/286.8/288.8
20		5-bromo-2-(3-metoxifenoxi)pirimidina	280.8/282.8

Preparación 21

5-bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-
amina

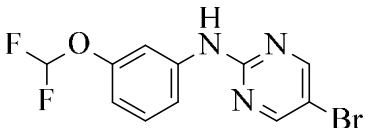
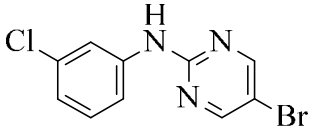


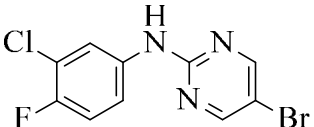
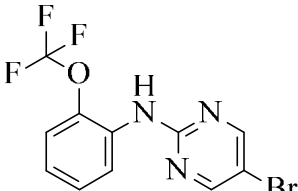
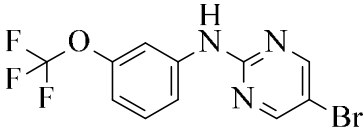
5

3-Aminobenzotrifluoruro (2.5 g, 16.0 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (3.1 g, 16.0 mmol) y NMP (8.0 g, 81

mmol) se agregaron a un vial de microondas de 20 mL. El vial sellado se calentó en un microondas por 1 hora a 150 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador, se diluyó con EtOAc (150 mL), y se lavó secuencialmente con NaOH 1N (3 × 50 mL) y NaCl acuoso saturado. Las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido. El material crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando 30% de EtOAc en hexanos como eluyente, para obtener el compuesto del título (3.37 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) *m/z* 317.9/ 319.9 [M+H].

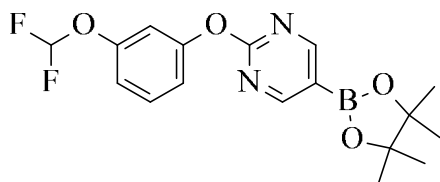
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 21, usando 5-bromo-2-cloropirimidina y una anilina apropiadamente sustituida.

Prep.	Estructura	Nombre	MS ES/MS <i>m/z</i> (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
22		5-bromo-N-[3-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina	315.8 /317.8
23		5-bromo-N-(3-clorofenil)pirimidin-2-amina	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 283.8/285.8/ 287.8

24		5-bromo-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)pirimidin-2-amina	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 301.8/303.8/ 305.8
25		5-bromo-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina	334.0/335.8
26		5-bromo-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina	333.8/335.8

Preparación 27

2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

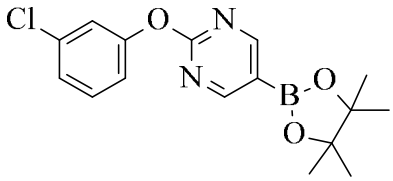
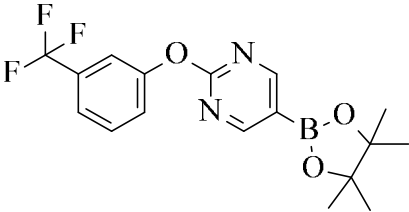


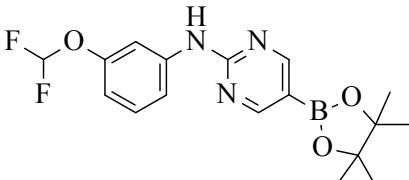
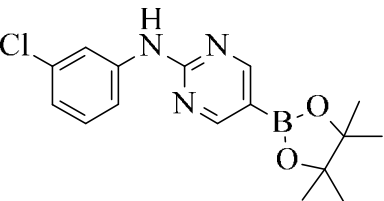
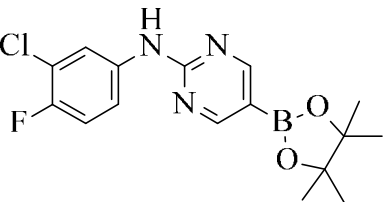
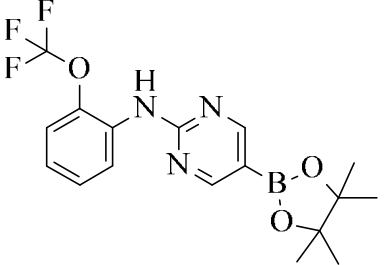
5

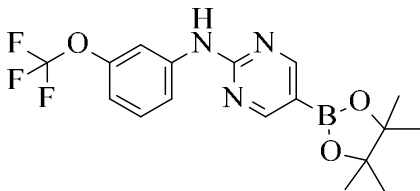
Un vial de presión se cargó con 5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidina (3.1 g, 9.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (3.0 g, 12 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) - DCM (0.8 g, 1.0 mmol), KOAc (2.0 g, 20.0 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (20 mL). Se burbujeó argón en la subsuperficie por varios minutos. El vial de presión se selló y calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó

con EtAOc y se filtró a través de tierra diatomácea. Lo filtrado se lavó secuencialmente con agua y NaCl acuoso saturado. Las capas se separaron y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (5.4 g, 91% de rendimiento) como un sólido oscuro a una pureza asumida de 60%. ES/MS *m/z* 365.0 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 27, usando bis(pinacolato)diboro y 5-bromopirimidina apropiadamente 2-sustituida.

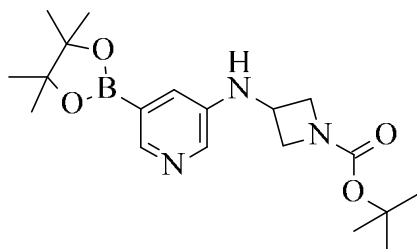
Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS <i>m/z</i>
28		2-(3-clorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 333.0/335.0 [M+H] ⁺
29		5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenoxil]pirimidina	367.0 [M+H]

30		N-[3-(difluoromethoxy)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina	282.0 [M+H - C ₆ H ₁₀]
31		N-(3-clorofenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina	250.0 /252.0 [M+H - C ₆ H ₁₀]
32		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 268.0/270.0 [M+H - C ₆ H ₁₀]
33		5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-[2-(trifluoromet	300.0 [M+H - C ₆ H ₁₀]

		oxi)fenil]pirimidin-2-amina	
34		5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina	300.0 [M+H - C ₆ H ₁₀]

Preparación 35

3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
5 3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

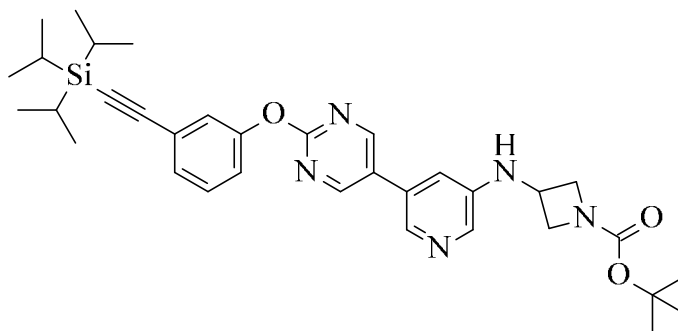


Un vial de presión se cargó con 3-[(5-bromo-3-piridil)amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.6 g, 7.9 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.5 g, 9.5 mmol), complejo
10 de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) - DCM (0.7 g, 0.8 mmol), KOAc (1.6 g, 16.0 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (16 mL). Se burbujeó argón en la subsuperficie por varios minutos. El vial de presión se selló y calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se

diluyó con EtOAc y se filtró a través de tierra diatomácea. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua; las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título (3.1 g, 63% de rendimiento) como una espuma marrón de 60% de pureza. ES/MS *m/z* 294 (M+H - C₆H₁₀).

Preparación 36

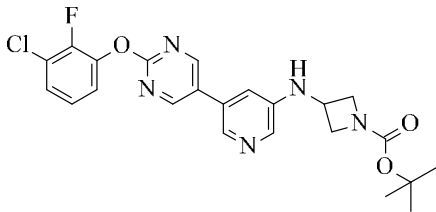
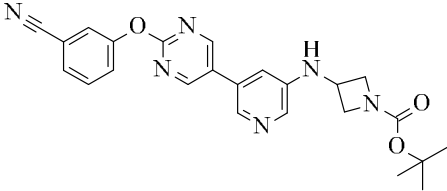
3-[[5-[2-[3-(2-triisopropilsililetinil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Un vial de microondas se cargó con 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.6 g, 0.9 mmol), 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)oxifenil]etinil-triisopropilsilano (0.45 g, 1.0 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) - DCM (0.08 g, 0.09 mmol), Cs₂CO₃ (0.6 g, 1.9 mmol), 1,4-dioxano (3.1 mL) y agua (0.9 mL). Se burbujeó argón a través de la mezcla por 2 minutos. El vial se selló y se calentó en el microondas por

15 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de tierra diatomácea, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea, usando un
 5 gradiente de 5% de MeOH en EtOAc, para obtener el compuesto del título (0.2 g, 36% de rendimiento) como un aceite. ES/MS m/z 600.4 [M+H]

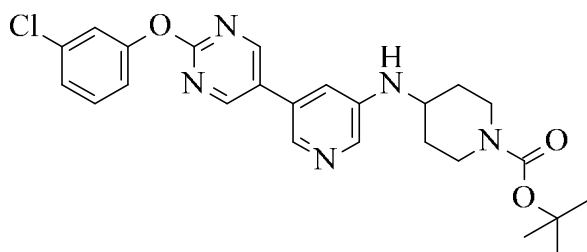
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 36, usando 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-
 10 piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la 5-bromopirimidina apropiadamente sustituida.

Pre p.	Estructura	Nombre	MS m/z [M+H]
37		3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472.0/474.0 [M+H] ⁺
38		3-[[5-[2-(3-cianofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	445.2

39		3-[[[5-[2-(3-(difluoromethoxy)-4-fluorophenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridil]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	504.2
40		3-[[[5-[2-(3-(trifluoromethoxy)fenoxil]pyrimidin-5-yl]-3-pyridil]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	504.2
41		3-[[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-pyridil]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	438.2

Preparación 42

4-[[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-pyridil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

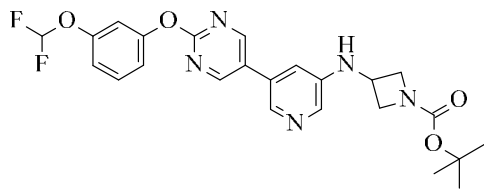


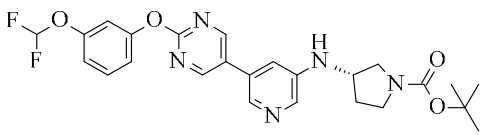
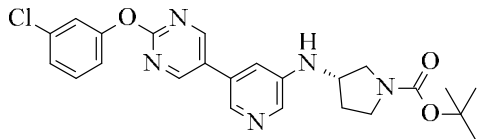
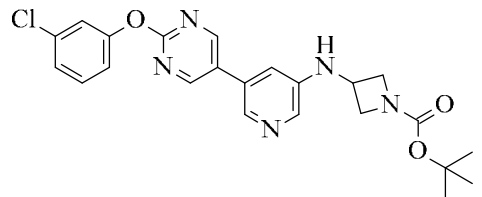
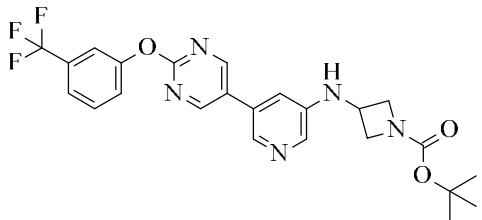
5

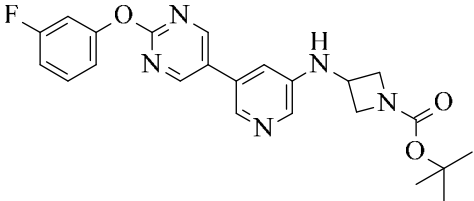
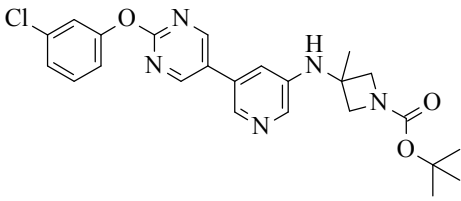
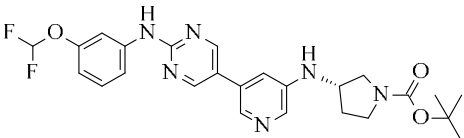
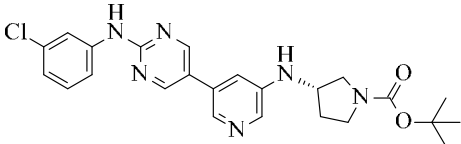
Un vial de microondas de 20 mL se cargó con 4-[(5-bromo-3-pyridil)amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

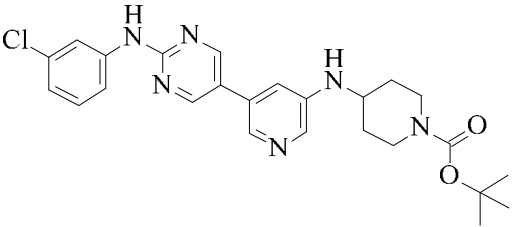
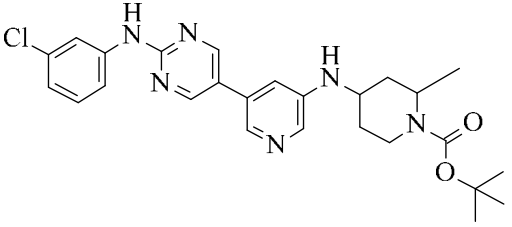
(0.5 g, 1.4 mmol), ácido [2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]borónico (0.4 g, 1.5 mmol), 1,4-dioxano (4.6 mL), agua (1.4 mL), y Cs₂CO₃ (0.7 g, 2.1 mmol). Nitrógeno anhidro se burbujeó en la subsuperficie por 5 minutos y se agregó
 5 dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0.052 g, 0.069 mmol). El recipiente se lavó a chorro con nitrógeno adicional, se selló, y calentó en un horno de microondas a 130 °C por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x10mL). Los
 10 extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20 hasta 100% de EtOAc en hexanos, para
 15 proporcionar el compuesto del título (0.44 g, 66% de rendimiento). ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 482.2/484.2 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 42, usando la 3-bromopiridina apropiadamente sustituida y el ácido pirimid-5-il borónico o éster borónico apropiadamente sustituido.
 20

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS <i>m/z</i> [M+H]
43		3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxil]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidín-1-	486.0

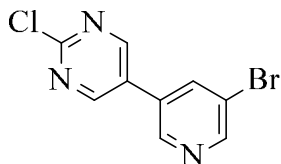
		carboxilato de <i>terc</i> -butilo	
44		(3S)-3-[[5-[2- [3- (difluorometoxi)fenoxil]pirimid in-5-il]-3- piridil]amino]p irrolidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	500.2
45		(3S)-3-[[5-[2- (3- clorofenoxi)pir imidin-5-il]-3- piridil]amino]p irrolidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	468.0/ 470.0 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
46		3-[[5-[2-(3- clorofenoxi)pir imidin-5-il]-3- piridil]amino]a zetidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	454.1/ 456.1 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
47		3-[[5-[2-[3- (trifluorometil)fenoxil]pirimid in-5-il]-3- piridil]amino]a zetidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	488.0

48		3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	438.2
49		3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	468.2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
50		(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	499.2
51		(3S)-3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	467.2/ 469.2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)

52		4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	481.2/ 483.2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
53		4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-(2-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	495.2/ 497.2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)

Preparación 54

5-(5-bromo-3-piridil)-2-cloro-pirimidina

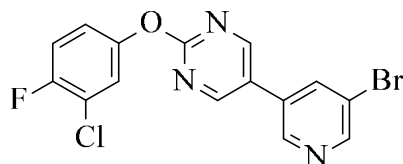


5 Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (2.9 g, 18.0 mmol), 3-bromo-5-iodo-piridina (5.0 g, 17.6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), (700 mg, 0.96 mmol), K₂CO₃ (3.89 g, 27.9 mmol), 1,4-dioxano (150 mL), y
10 agua (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 24 h y se enfrió a RT. La suspensión se filtró sobre tierra diatomácea y lo filtrado se concentró bajo presión reducida.

El residuo resultante se suspendió en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando DCM como un eluyente, para obtener el compuesto del título (2.4 g, 50% de rendimiento) como un sólido gris. MS *m/z* (³⁵Cl⁷⁹Br/³⁷Cl⁷⁹Br, ³⁵Cl⁸¹Br/³⁷Cl⁸¹Br) 270.0/272.0/274.0 [M+H].

Preparación 55

5-(5-bromo-3-piridil)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidina

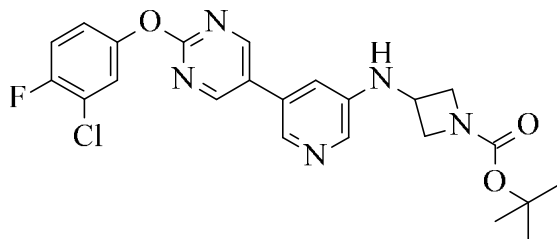


A un vial de microondas de 20 mL se agregó 5-(5-bromo-3-piridil)-2-cloro-pirimidina (450 mg, 1.7 mmol), 3-cloro-4-fluoro-fenol (293 mg, 2.0 mmol), Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.31 mmol) y DMF (6 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla resultante por varios minutos. La reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró sobre un lecho de tierra diatomácea. Lo filtrado se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL), y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentró a sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (710 mg, 101% de rendimiento) con una pureza asumida de 90% suficiente para uso sin purificación adicional. ES/MS

m/z ($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 380.0/382.0/384.0 [M+H].

Preparación 56

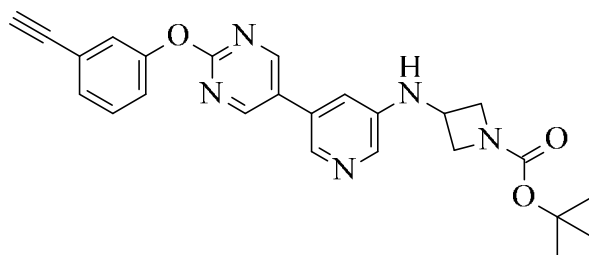
5 5-(5-bromo-3-piridil)-2-(3-cloro-4-fluoro-
fenoxi)pirimidina



A un vial de microondas con una barra agitadora se
agregó metansulfonato de 5-(5-bromo-3-piridil)-2-(3-cloro-4-
10 fluoro-fenoxi)pirimidina (710 mg, 1.68 mmol), [(2-di-
ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-
bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato
(5 mg, 0.005 mmol), y *terc*-butóxido de sodio (194 mg, 2.0
mmol). El vial se selló con un septo, se evacuó a vacío, y se
15 llenó nuevamente con nitrógeno tres veces. Se agregaron 3-
aminoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.32 mL, 2.0
mmol) y 1,4-dioxano (17 mL). El vial sellado se calentó en un
microondas a 120 °C por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó
con DCM, se filtró a través de tierra diatomácea, y lo
20 filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo
resultante se purificó por cromatografía instantánea en gel
de sílice para proporcionar el compuesto del título (360 mg,
45% de rendimiento). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 472.0/474.0 [M+H].

Preparación 57

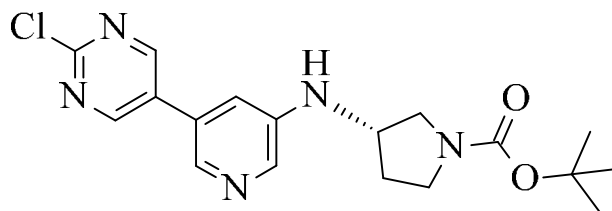
3-[[5-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-
5 piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.6 mL, 0.6 mmol) se agregó a una solución de 3-[[5-[2-[3-(2-triisopropilsililetinil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-
10 piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (202 mg, 0.3 mmol) en THF anhidro (1.33 mL) a RT bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a RT por 1 h. Se agregó agua y la solución resultante se extrajo tres veces con EtAOc. Las capas se separaron, y los extractos orgánicos
15 combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (172 mg, rendimiento cuantitativo), suficiente para uso sin purificación adicional. MS *m/z* 444.2 [M+H].

20 Preparación 58

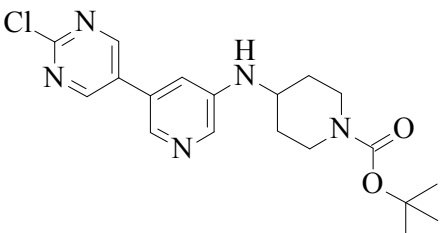
(3S)-3-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(3S)-3-[(5-bromo-3-piridil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g, 14.6 mmol), ácido 2-cloropirimidina-5-borónico (4.8 g, 29.2 mmol), CsF (8.9g, 58.4 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (350 mg, 1.2 mmol) se agregaron a un matraz de presión de 250 mL seco. Se agregó 1,4-dioxano (146 mL) y se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución por 15 minutos. Se agregó tris(dibenciliden acetona)dipaladio(0) (552 mg, 0.6 mmol) y el recipiente sellado caliente se calentó a 85 °C por 5 h. Después del enfriamiento a RT, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. La suspensión se filtró sobre tierra diatomácea y las capas resultantes en lo filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtAOc (2 × 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (75 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando un gradiente de 0 hasta 10% de MeOH en DCM. El producto purificado se recrystalizó de EtOH, y lo precipitado se recolectó por filtración. El producto adicional se cristalizó de lo filtrado, se aisló por filtración y se lavó con etanol frío. Los productos se combinaron para proporcionar el

compuesto del título (4.4 g, 71% de rendimiento) en 88% de pureza. ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 376.0/378.0 [M+H].

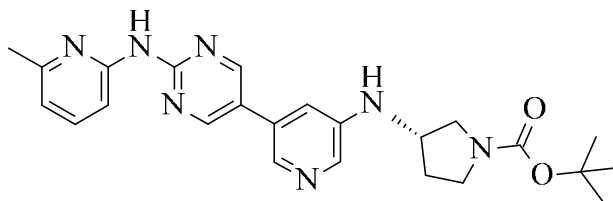
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 58:

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) [M+H]
59		4-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	390.0/ 392.0

5

Preparación 60

(3S)-3-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



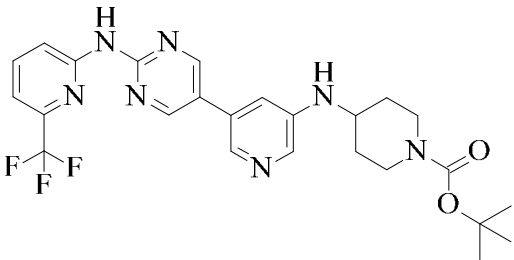
10

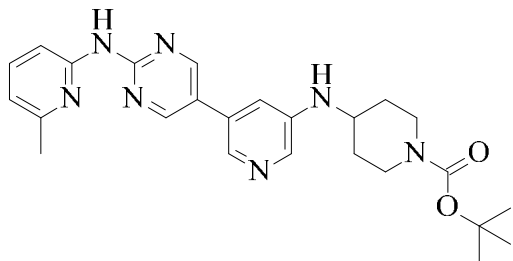
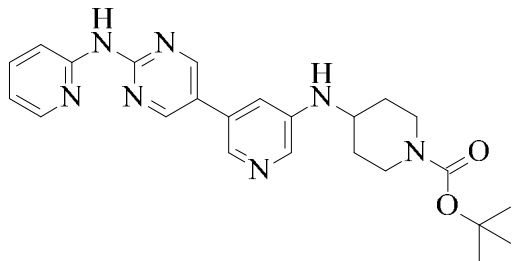
(3S)-3-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2.0 mmol), 2-amino-6-metilpiridina (264 mg, 2.4 mmol), K_2CO_3 (690 mg, 4.99 mmol, 0.295 mL), *terc*-butanol (10 mL), y metansulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-

15

bifenil)]paladio(II) (90 mg, 0.1 mmol) se colocaron en un vial de 20 mL. Se burbujeó nitrógeno seco en la subsuperficie por 15 minutos. El vial sellado se calentó en un microondas a 120 °C por 45 minutos. La solución se diluyó con agua y se
 5 extrajo con EtAOc (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando un gradiente
 10 de 70 hasta 100% de EtOAc en hexanos seguido por 5% de MeOH en EtOAc, para obtener el compuesto del título (0.55 g, 62% de rendimiento). ES/MS *m/z* 448.2 [M+H].

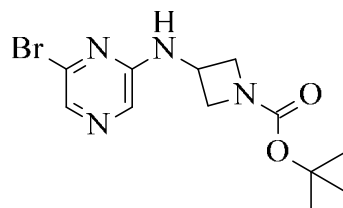
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 60:

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS <i>m/z</i> [M+H]
61		4-[[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	516.2

62		4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	462.2
63		4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	448.2

Preparación 64

3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

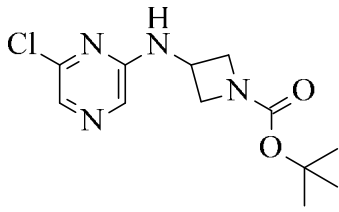
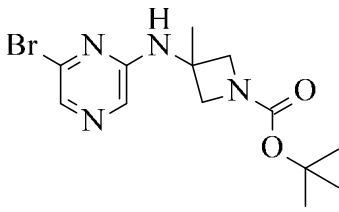


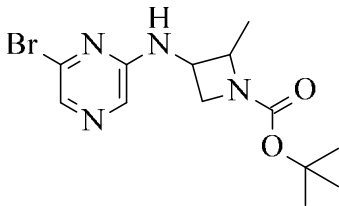
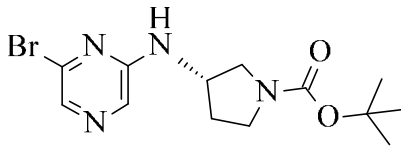
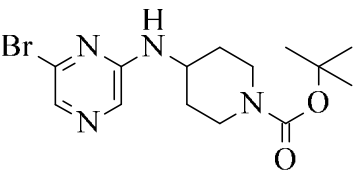
5

Un vial de 8 mL con barra agitadora se cargó con 2,6-dibromopirazina (25.0 g, 110.0 mmol) y 3-aminoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (21.0 g, 120.0 mmol), dimetil sulfóxido (100 mL) y TEA (22.0 mL, 160.0 mmol). El recipiente
10 sellado se calentó 90 °C por 4 h. La suspensión se enfrió a RT, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con

EtOAc (2 × 150 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 50 mL) y NaCl acuoso saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (~ 200 mL). Se agregaron hexanos (~ 1 L) por goteo a la solución agitada durante ~ 1h. La suspensión se agitó por 1 h y después se enfrió a 0 °C. Lo precipitado blanco resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (25.0 g, 72% de rendimiento). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 329.0/331.0 [M+H].

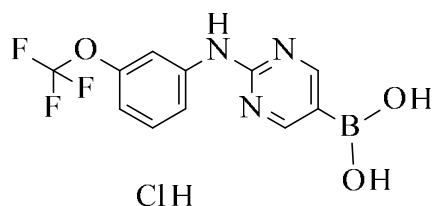
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 64, usando 2,6-dihalopirazina y la amina apropiadamente sustituida.

Prep.	Estructura	Nombre	MS ES/MS <i>m/z</i> (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
65		3-[(6-cloropirazin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 285.0 / 287.0 [M+H]
66		3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]-3-metil-azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 343.0 / 345.0 [M+H]

67		3-[(6-bromopirazin-2-yl)amino]-2-metil-azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 343.0 /345.0 [M+H]
68		(3S)-3-[(6-bromopirazin-2-yl)amino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 365.0 /366.80 [M+Na]
69		4-[(6-bromopirazin-2-yl)amino]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 301.0 /303 [M+H - tBu]

Preparación 70

Clorhidrato del ácido [2-(3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]borónico



5

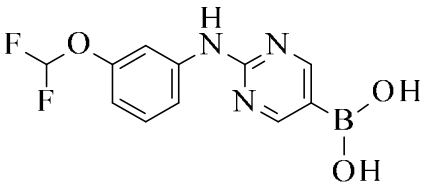
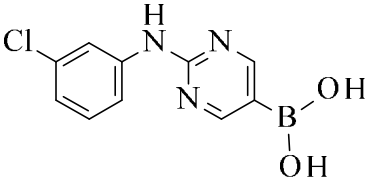
Un RBF de 100 mL se cargó con ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (5.0 g, 32 mmol), 3-(trifluorometoxi)anilina (6.7 g, 38 mmol), etanol (16 mL) y ácido clorhídrico (12 M en agua, 0.13 mL, 1.6 mmol). La

10 mezcla se calentó a 80°C por 30 minutos. El matraz se removió del calor y se agregó agua lentamente a la solución agitada. La solución heterogénea llegó a ser homogénea y después se

67

formó un precipitado esponjoso. La solución se diluyó con 300 mL de EtOH y 800 mL de agua. Lo precipitado se aisló por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco. ES/MS *m/z* 300.0 [M+H].

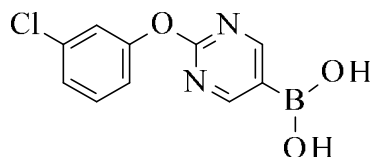
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 70 con materiales de partida adecuados.

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS <i>m/z</i> [M+H]
71		Ácido [2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]borónico	282.0
72		Ácido [2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]borónico	250.0/252.0

10

Preparación 73

Ácido [2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]borónico



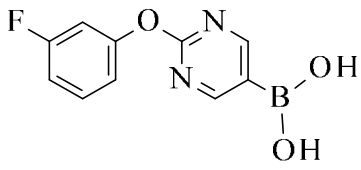
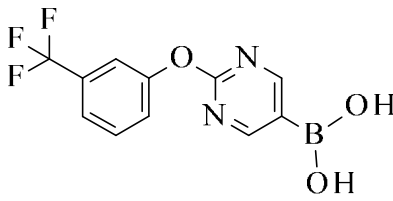
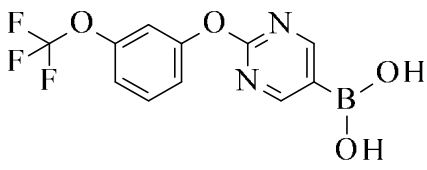
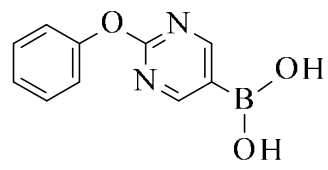
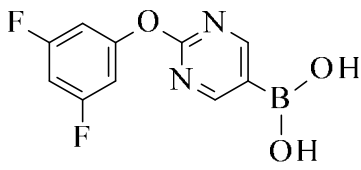
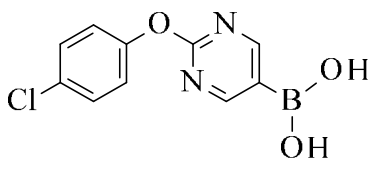
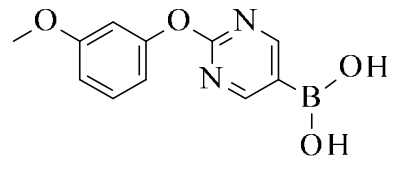
5-bromo-2-(3-clorofenoxi)pirimidina (2.0 g, 6.7 mmol) se pesó en un matraz de 50 mL con una barra agitadora y se disolvió en THF (5 mL) y tolueno (20 mL). Se agregó

triisopropilborato (1.9 mL, 8.2 mmol) bajo una atmósfera de
 nitrógeno. La solución resultante se agitó y se enfrió en un
 balo de acetona-hielo seco ($> -70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Una solución de 2.5 M
 de *n*-BuLi en hexanos (3.5 mL, 8.8 mmol) se agregó lentamente
 5 a la mezcla mediante una jeringa durante 10 min. La solución
 se volvió un color amarillo vívido. Después de 15 minutos, la
 mezcla se apagó con ~ 3 mL de MeOH mientras está todavía en
 el baño enfriante. El baño enfriante se removió, se agregó
 agua (10 mL), y el pH se ajustó entre 5 y 6 usando HCl acuoso
 10 1 M y K_3PO_4 acuoso 2M. El sólido blanco resultante se
 recolectó por filtración y se lavó con agua. Los sólido se
 secó a 5 mbar con calentamiento suave por ~ 1 hora para
 obtener el compuesto del título (1.09 g, 61% de rendimiento).
 ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 251.0/253.0 $[\text{M}+\text{H}]$.

15 Los siguientes compuestos se prepararon
 esencialmente por el método de Preparación 73, usando una 5-
 bromo-2-ariloxipirimidina apropiadamente sustituida.

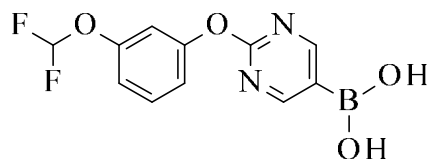
20

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS m/z $[\text{M}+\text{H}]$
-------	------------	--------	---

74		ácido [2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]borónico	235.0
75		ácido [2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]borónico	285.0
76		ácido [2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]borónico	301.0
77		ácido (2-fenoxipirimidin-5-il]borónico	217.0
78		ácido [2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]borónico	253.0
79		ácido [2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]borónico	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 251.0/253.0
80		ácido [2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]borónico	247.0

Preparación 81

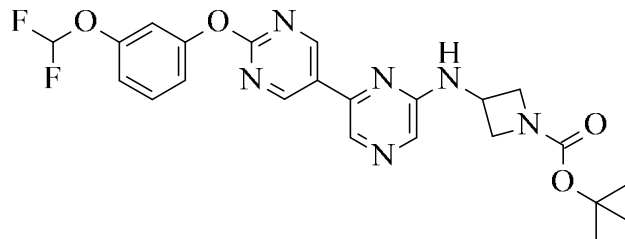
Ácido [2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]borónico



Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxi] pirimidina (2.5 g, 7.9 mmol), KOAc (2.3, 24 mmol), XPhos Paladaciclo Gen 2 (0.063 g, 0.079 mmol), B₂H₄O₄ (2.2 g, 24 mmol), EtOH (39 mL) y etilen glicol (1.3 mL). La mezcla se calentó a 50 °C por 30 min. La reacción se enfrió a RT y el solvente se removió bajo presión reducida. Se agregó agua (30 mL) al residuo resultante y la suspensión se extrajo con MTBE (40 mL). La capa orgánica se lavó con 0.5 M de NaOH acuoso (30 mL), las fases se separaron, y la capa acuosa básica se acidificó a pH ~ 2 con HCl acuoso y se extrajo con MTBE (40 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.2 g, 52% de rendimiento). ES/MS *m/z* 283.0 [M+H].

Preparación 82

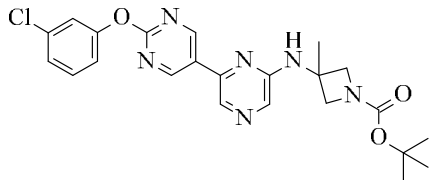
3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



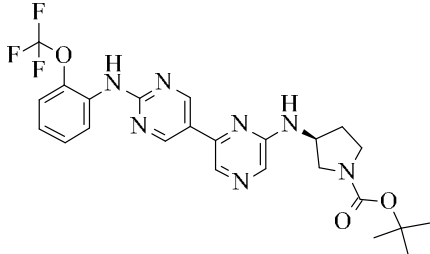
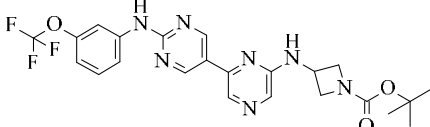
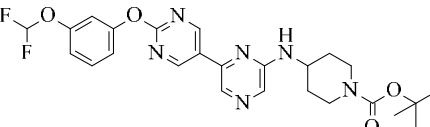
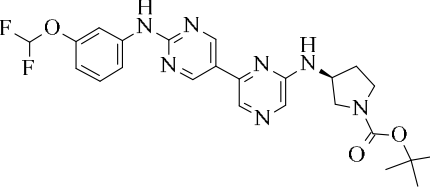
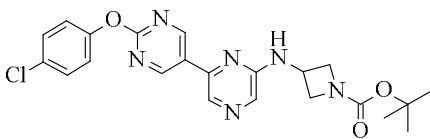
Un vial de presión se cargó con ácido [2-[3-

(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]borónico (5.0 g, 18.0 mmol), 3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.8 g, 18.0 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1.5 g, 1.8 mmol), Cs₂CO₃ (12 g, 35.0 mmol), 1,4-dioxano (59 mL) y agua (18 mL). Se burbujeó argón en la subsuperficie por 2 min. El matraz sellado se calentó en un baño de aceite por 4 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró sobre tierra diatomácea. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para obtener el compuesto del título (4.8 g, 55% de rendimiento). ES/MS *m/z* 509.0 [M+Na].

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 82, usando el ácido pirimidin-5-il-borónico o éster borónico 2-sustituido apropiado y la 2-bromo-6-sustituida o 2-cloropirazina-6-sustituida apropiadas.

Prep.	Estructura	Nombre	ES/MS <i>m/z</i>
83		3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	413.0/ 415.0 [M+H - C ₄ H ₈]

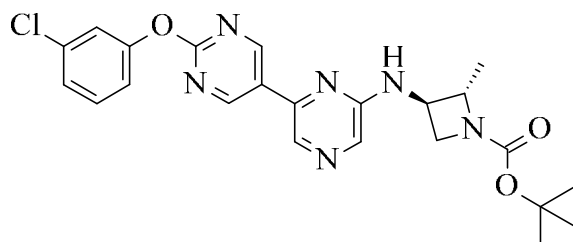
84		3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	479.0 [M+Na]
85		3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 477.0/ 479.0 [M+Na]
86		(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	540 [M+Na]
87		(3S)-3-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 468.2/ 470.2 [M+H]
88		3-[[6-[2-(3-cloro-4-fluoroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472.0/ 7474.0 [M+H]

		<i>terc</i> -butilo	
89		(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	518.2 [M+H]
90		3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	504.0 [M+H]
91		4-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	515.2 [M+H]
92		(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	500.2 [M+H]
93		3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 455.0/ 457.0 [M+H]

		il]amino]azetidín- 1-carboxilato de terc-butilo	
94		3-[[6-[2-(3- metoxifenoxi)pirim idin-5-il]pirazin- 2- il]amino]azetidín- 1-carboxilato de terc-butilo	473.0 [M+Na]
95		3-[[6-[2-[2- (trifluorometoxi)a nilino]pirimidín- 5-il]pirazin-2- il]amino]azetidín- 1-carboxilato de terc-butilo	504.0 [M+H]
96		4-[[6-[2-(3- cloroanilino)pirim idin-5-il]pirazin- 2- il]amino]piperidín -1-carboxilato de terc-butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 482.0/ 484.0 [M+H]
97		4-[[6-[2-(3- clorofenoxi)pirimi dín-5-il]pirazin- 2- il]amino]piperidín -1-carboxilato de terc-butilo	505.0/ 507.0 [M+Na]

Preparación 98

(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-carboxilato de
5 *terc*-butilo, Isómero 1

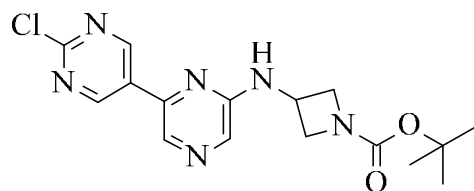


Un vial de microondas se cargó con 3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]-2-metil-azetidin-1-carboxilato de
terc-butilo (0.29 g, 0.8 mmol), 2-(3-clorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0.5 g, 0.9
10 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM (0.07 g,
0.08 mmol), Cs₂CO₃ (0.5 g, 0.13 mL, 1.7 mmol), 1,4-dioxano (2.80 mL) y agua (0.8 mL). Se burbujeó argón en la
15 subsuperficie por 2 min. El vial sellado se calentó en un reactor de microondas por 15 min a 120 °C. La mezcla de
reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de tierra diatomácea. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida, y
el residuo resultante se purificó por cromatografía
20 instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 80% de EtOAc en hexanos, para obtener el compuesto del título (0.5 g) como
una mezcla de estereoisómeros. El material se disolvió en MeOH (5 mL) y se sometió a HPLC quiral preparativa

(CHIRALPAK® IA, 30 x 250 mm, usando 40/60 ACN/MeOH como la fase móvil, velocidad de flujo 30 mL/min) inyectando porciones de solución de 1 mL y repitiendo hasta que todo el material ha sido sometido a purificación quiral. Para cada
5 corrida de purificación, se recolectó el primer pico de elución. Las fracciones deseadas combinadas se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (94.0 mg, 25% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.67 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 3H), 7.27 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 0.8 Hz), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.25 (s, 2H). ES/MS *m/z* 467.0 [M-H].

15 **Preparación 99**

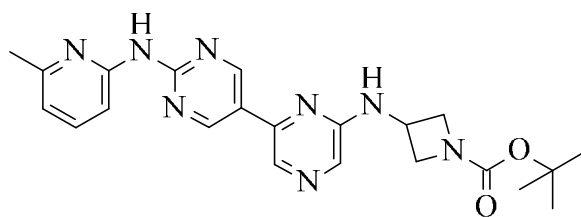
3-[[6-(2-cloropirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(4.0 g, 25.3 mmol) y [1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.5 g, 0.7 mmol) se agregaron bajo una atmósfera de nitrógeno. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y se calentó en un
 5 bloque de calor de aluminio a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 800 mL de EtOAc y se calentó a ebullición con agitación por ~ 15 min. La mezcla se calentó filtrada sobre un lecho de tierra diatomácea. Lo filtrado se concentró parcialmente bajo presión reducida a ~ 300 mL, y se
 10 agregaron hexanos (~ 200 mL) por goteo a la suspensión agitada. Lo precipitado amarillo ligero resultante se aisló por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (5.6 g, 61% de rendimiento). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 385.0/387.0 [M+Na].

15 **Preparación 100**

3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

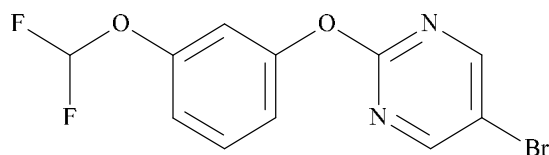


Un vial seco de 20 mL se cargó con 3-[[6-(2-
 20 cloropirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g, 2.1 mmol), 2-amino-6-metilpiridina (0.27 g, 2.5 mmol), K_2CO_3 (0.7 g, 5.2 mmol), *terc*-butanol (10.3 mL), y metansulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-

dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-
1,1'-bifenil)]paladio(II) (0.092 g, 0.1 mmol). El vial se
tapó y se burbujeó nitrógeno seco en la subsuperficie por 15
min. El vial se calentó en un reactor de microondas por 45
5 min a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se
extrajo con EtOAc (3 x 15mL). Los extractos orgánicos
combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron
sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía
10 instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de
0 hasta 20% de MeOH en DCM, para obtener el compuesto del
título (0.3 g, 37% de rendimiento). ES/MS *m/z* 435.2 [M+H].

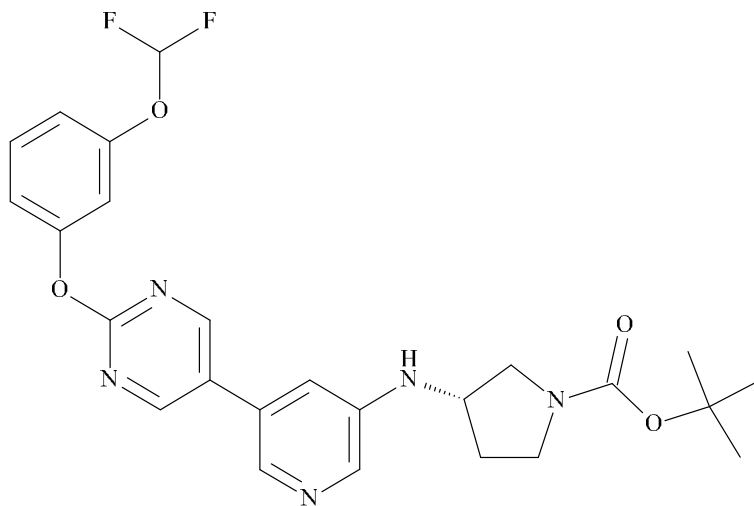
Preparación 101

5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidina



15

Una suspensión de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (12g,
63 mmol), 3-(difluorometoxi)fenol (9.7 g, 58 mmol), K₂CO₃ (24
g, 170 mmol) y DMF (120 mL) se calentó a 80 °C por 1 hora. La
reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. Lo filtrado se
20 concentró y el residuo resultante se purificó por
cromatografía en columna instantánea de gel de sílice usando
15% de EtOAc en hexanos como el eluyente para obtener el
compuesto del título (16.5 g, 90% de rendimiento) como un
aceite claro. ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 316.8/318.8 [M+H].

Preparación 102

(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-

5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

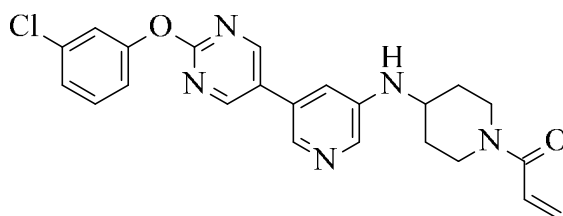
10 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2-[3-difluorometoxi)fenoxi]pirimidina (40 g, 113 mmol), bis(pinacolato)diboro (34.6 g, 126 mmol), K₂OAc (27.9 g, 283 mmol), THF (320 mL), (320 mL), y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (2.26 g, 3.40 mmol). La

15 mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 60 °C. Después de 1 hora, se agregó una solución acuosa 2M de K₂CO₃ (227 mL, 454 mmol), seguido por (3S)-3-[(5-bromo-3-piridil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (39.7 g, 113.5 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a RT y

se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se aisló, se
secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo
resultante se purificó por cromatografía en columna
instantánea de gel de sílice, usando un gradiente de 50%
5 hasta 100% de EtOAc en hexanos. Las fracciones impuras son
además purificadas por cromatografía en columna instantánea
de gel de sílice, usando 10% de ACN en EtOAc. Las fracciones
puras son combinadas para obtener el compuesto del título (36
g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. ES/MS *m/z*
10 316.8/318.8 [M+H].

Ejemplo 1

1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-
piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona



15 Una solución de 4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-
5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
(400 mg, 0.9 mmol) en DCM (4.6 mL) bajo una atmósfera de
nitrógeno se enfrió en un baño de hielo a 0°C. TFA (3.5 mL,
46.0 mmol) se agregó por goteo mediante un embudo de adición.
20 La suspensión resultante se agitó por 90 min a 0°C, y la
solución se concentró bajo presión reducida. El residuo
resultante se suspendió en DCM (18 mL), se agregó *N,N*-
diisopropilamina (0.95 mL, 5.5 mmol), y la mezcla resultante

se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Cloruro de acrililoilo (77 μL , 0.9 mmol) en 2 mL de DCM se agregó por goteo. La suspensión resultante se agitó at -78°C por 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a RT, se diluyó con
5 NaHCO_3 acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con DCM ($3 \times 20\text{mL}$). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea
10 de gel de sílice usando un gradiente de 0 hasta 20% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (148 mg, 37% de rendimiento) MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 436.2/438.2 [M+H].

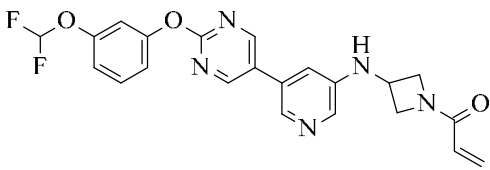
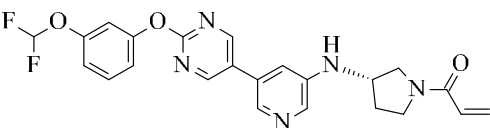
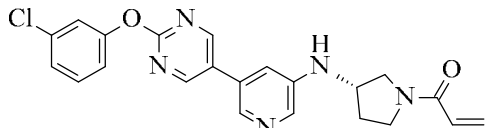
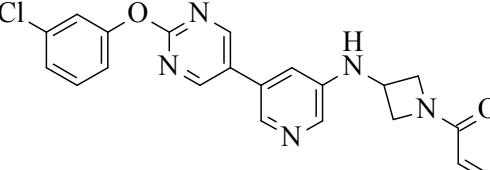
Una preparación alternativa del Ejemplo 1 es como sigue. Una suspensión de 4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
15 (20.0 g, 41.5 mmol) se formó en pasta aguada en 2-metiltetrahidrofurano (0.1 L) por varios minutos. Se agregó una solución de HCl acuoso (5M, 33 mL, 170 mmol). Los sólidos se disolvieron para formar una solución marrón clara. Después
20 de varios minutos, la solución se calentó a 50°C y se agitó a tal temperatura por aproximadamente 1 hora. La solución se enfrió a 25°C en un baño de agua enfriante. Se agregaron secuencialmente agua (60 mL) y carbonato de potasio acuoso
25 (6.0 M, 55 mL, 330 mmol). Después de unos cuantos minutos, se agregó cloruro de 3-cloropropionilo (6.0 mL, 63 mmol) a la

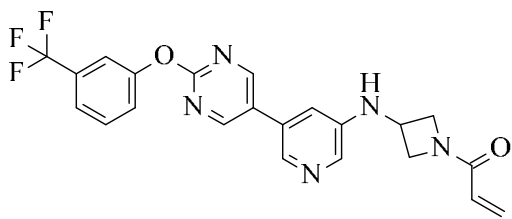
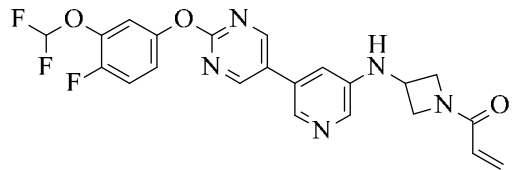
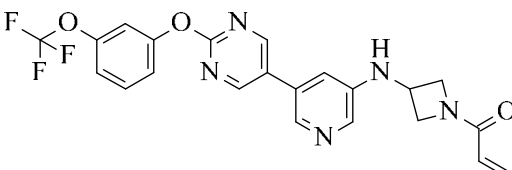
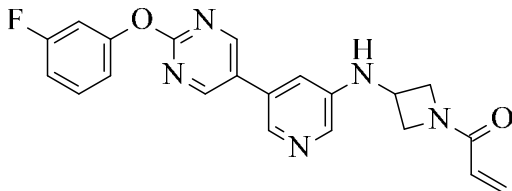
mezcla rápidamente agitada durante dos minutos. Después de 10 minutos, se agregó adicionalmente cloruro de 3-cloropropionilo (1.0 mL, 11 mmol). La mezcla se dejó separar a una mezcla bifásica. La suspensión se diluyó en acetato de isopropilo (0.2 L) y agua y se dividió. La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de isopropilo (0.1 L). Los orgánicos combinados se lavaron con carbonato de potasio acuoso (2M, 50 mL). El residuo de alquitrán residual se disolvió en MeOH y se combinó con la capa orgánica, la cual es entonces concentrada bajo presión reducida a 50 °C a aproximadamente 0.2 L. A la suspensión turbia se agregaron secuencialmente trifluoroacetato de sodio (7g, 50 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (16 mL 107 mmol). El residuo alquitranado se consumió lentamente y se observó una suspensión sólida fina. La mezcla se lavó con agua (0.15 L). La capa acuosa aislada la cual contiene un aceite se extrajo nuevamente con acetato de isopropilo (0.1 L) y acetato de etilo (0.1 L). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (0.1 L) y después dos veces con K₂HPO₄ acuoso (2.0 M, 0.1 L). La solución se concentró bajo presión reducida a ~ 200 mL y se vertió en una almohadilla de sílice lavada con acetato de etilo (4 x 6 cm). Lo filtrado inicial se desechó y la almohadilla se lavó usando porciones de 3 x 0.25 L de 20% de etanol en diclorometano. Las fracciones 2 y 3 se combinaron. Los eluyentes se concentraron bajo presión reducida a ~ 45 g. La solución amarilla clara se agitó a RT. Un cristal sembrado

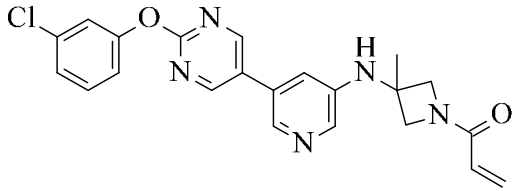
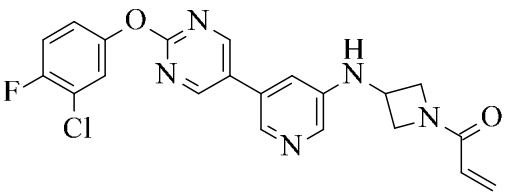
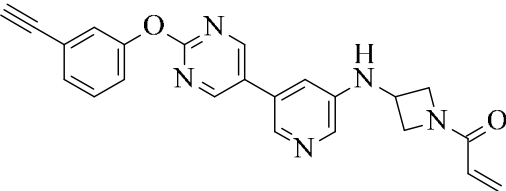
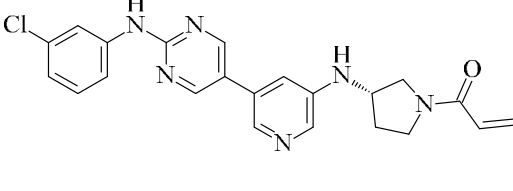
se agregó seguido por adición de heptano (0.1 L) durante 1.15 horas. La mezcla se calentó a 60 °C por 1 hora, el calentamiento se removi6 y la mezcla se dej6 enfriar durante la noche. El s6lido blanco se aisl6 por filtraci6n a vac6o para proporcionar el compuesto del t6tulo (10.5 g, 23.6 mmol, 57% de rendimiento.)

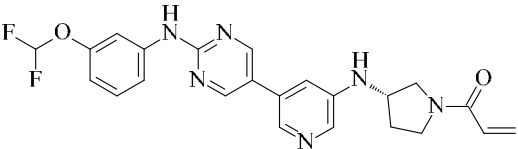
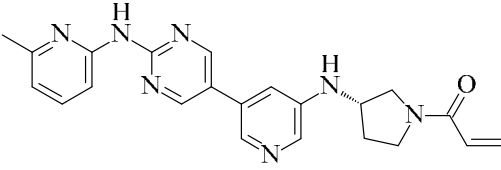
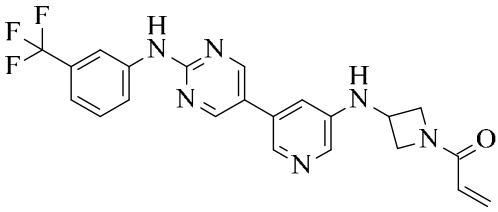
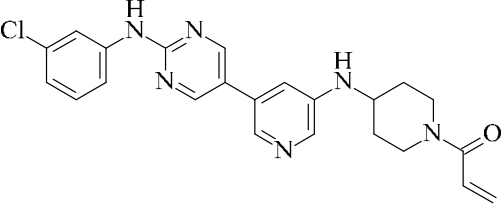
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el primer m6todo del Ejemplo 1, usando el carbamato y cloruro de acril6ilo apropiadamente sustituidos.

Ejemplo	Estructura	Nombre	ESMS <i>m/z</i> [M+H]
2		1-[3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426.2/ 428.2
3		3-[5-[5-[(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]pirimidin-2-il]oxibenzonitrilo	345.0

4		1-[3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxypyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	440.0
5		1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxypyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one	400.0
6		1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-chlorophenoxypyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one	³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422.2/ 424.2
7		1-[3-[[5-[2-(3-chlorophenoxypyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 408.0/ 410.0

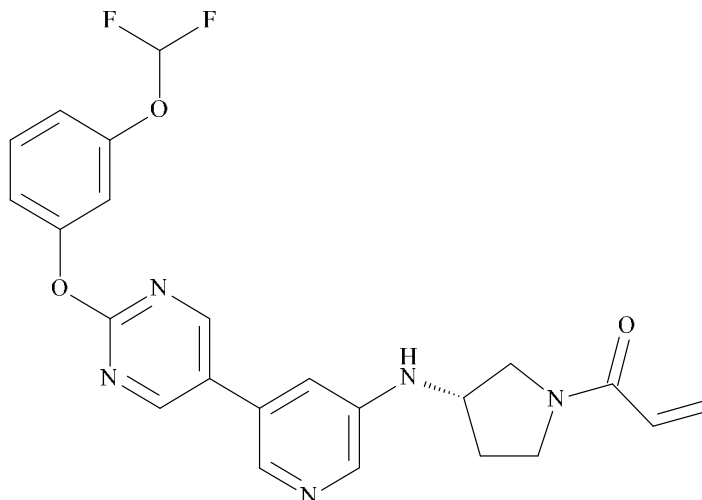
8		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	442.1
9		1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	458.1
10		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	458.0
11		1-[3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	392.2

12		1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422.0/ 424.0
13		1-[3-[[5-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426.0/ 428.0
14		1-[3-[[5-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	398.2
15		1-[3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421.2/ 423.2

16		(S)-1-(3-((5-(2-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	452.5
17		1-((3S)-3-[(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]pirimidin-5-il}piridin-3-il)amino]pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	401.5
18		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)anilino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	441.2
19		1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 435.0/ 437

Procedimiento Alternativo para el Ejemplo 5

1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona



5 Un matraz de fondo redondo se cargó con (3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (36 g, 72 mmol), DCM(144 mL), y TFA (38.1 mL, 505 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C. Después de 4 horas, el

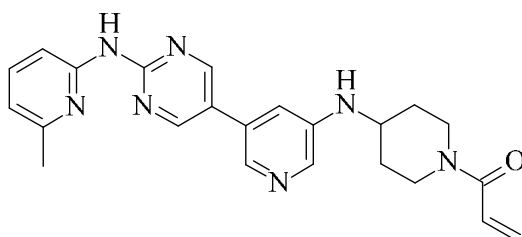
10 calentamiento se removió y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de TEA (111 mL, 793 mmol) en EtOAc (288 mL), ácido acrílico (5.92 mL, 86.5 mmol), y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано-2,4,6-trióxido (1.68 mol/L en EtOAc,

15 60.1 mL, 101 mmol) se agregaron secuencialmente. Se removió el enfriamiento y la reacción se agitó a RT por 1 hora. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por

cromatografía en columna instantánea de gel de sílice, usando un gradiente de 0 hasta 10% de EtOH en EtOAc, para obtener el compuesto del título (13.2 g, 39.2% de rendimiento) como una espuma blanca. ES/MS m/z 453.8 [M+H].

5 **Ejemplo 20**

1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona



Una solución de 4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-
 10 carboxilato de *terc*-butilo (0.39 g, 0.85 mmol) en diclorometano (4.2 mL) se enfrió en un baño de hielo a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Ácido trifluoroacético (3.2 mL, 42 mmol) se agregó por goteo mediante un embudo de
 15 adición. La suspensión se agitó por 90 minutos a 0°C. La solución se concentró *in vacuo*. El residuo se suspendió en acetato de etilo (4.2 mL) y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Ácido acrílico (0.070 mL, 1.02 mmol) se agregó seguido por una solución de anhídrido 1-propanfosfónico en acetonitrilo (50 % en masa, 0.71 mL, 1.2
 20 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se diluyó con agua y la suspensión resultante se agitó por 5 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL después 2 x 100 mL).

El orgánico combinado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice usando 10% de metanol en diclorometano como el eluyente para proporcionar 1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (0.082 g, 0.197 mmol, 23% de rendimiento). MS *m/z* 416.2 [M+H]

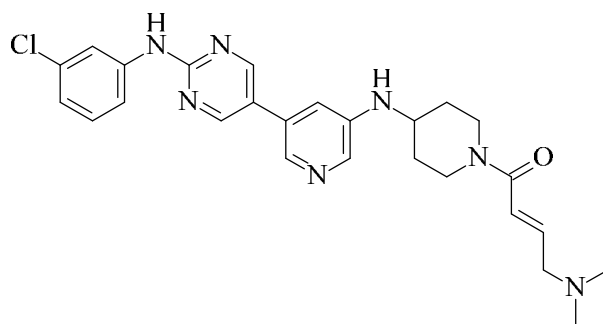
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método del Ejemplo 20:

Ejemplo	Estructura	Nombre	ESMS <i>m/z</i> [M+H]
21		1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona	470.2
22		1-[4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona	402.2

Ejemplo 23

(E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-

piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

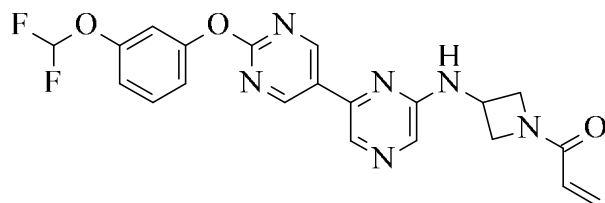


Un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con embudo de adición se cargó con 4-[[5-[[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.40 g, 0.83 mmol) y diclorometano (4.2 mL). El recipiente se enfrió en un baño de hielo a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Ácido trifluoroacético (3.4 mL, 45 mmol) se agregó por goteo mediante el embudo de adición y la solución entonces se agitó por 15 minutos. La suspensión se removi6 del ba6o enfriante y se concentr6 bajo presi6n reducida. El residuo se suspendi6 en 1 mL de N,N-dimetilformamida y se agreg6 a una soluci6n formada por adici6n secuencial de cloruro de hidr6geno de 15 6cido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (0.17 g, 1.0 mmol) y HATU (0.36 g, 0.98 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.2 mL). N,N-Diisopropiletilamina (1.45 mL, 8.30 mmol) entonces se agreg6 a la mezcla de reacci6n. La soluci6n se agit6 a RT por 20 minutos. La mezcla se diluy6 con NaHCO₃ acuoso saturado y 20 despu6s se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Los org6nicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice usando un gradiente de 5 hasta 25% de metanol en diclorometano para proporcionar (E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-5 1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (0.25 g, 0.52 mmol, 62% de rendimiento). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 494.4/494.4 [M+H]

Ejemplo 24

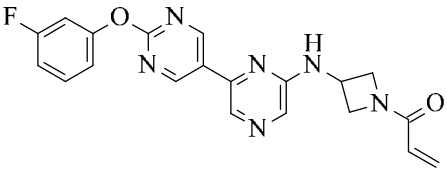
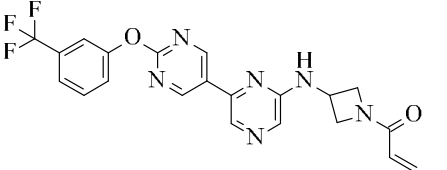
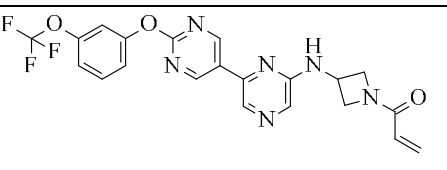
1-[3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidín-1-il]prop-2-en-1-ona

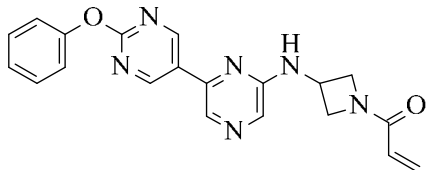
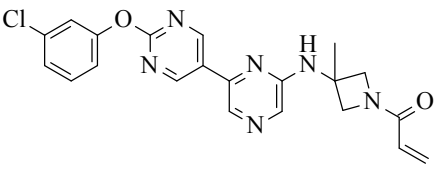
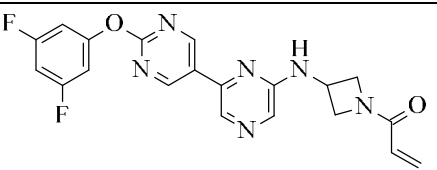
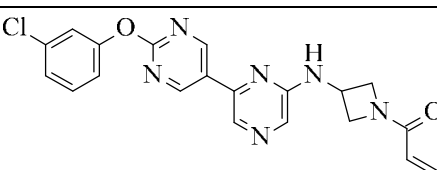
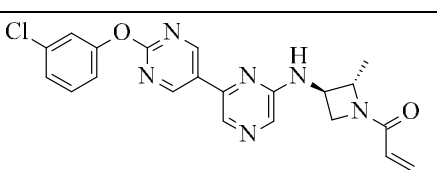


Se agregó TFA (2.7 mL, 36.0 mmol) a una solución de 3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.9 15 mmol) en DCM anhidro (2.6 mL) a RT. Después de la agitación por 1 h, la reacción se concentró bajo presión reducida a un aceite oscuro. El residuo se suspendió en DCM anhidro (18 mL) y TEA (0.9 mL, 6.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT y después se colocó en un baño enfriante a -78 °C. Cloruro de 20 acrilóilo (0.08 mL, 1.0 mmol) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 30 min. Se agregó agua (0.5 mL) a temperatura reducido y la solución se dejó calentar a aproximadamente 0 °C. La solución se cargó directamente sobre

gel de sílice por purificación por cromatografía instantánea, eluyendo con 7% de MeOH en DCM, para obtener el compuesto del título (0.13 g, 32% de rendimiento) ES/MS m/z 441.0 [M+H].

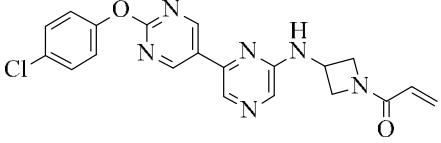
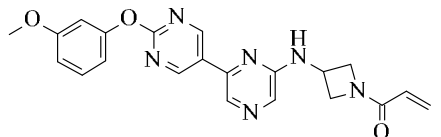
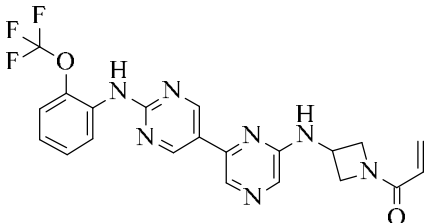
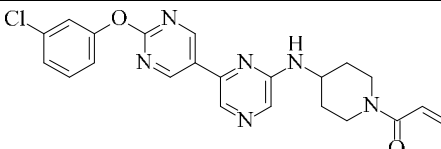
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método del Ejemplo 24, usando el carbamato y cloruro de acrililo apropiadamente sustituido.

Ejemplo	Estructura	Nombre	ES/MS m/z [M+H]
25		1-[3-[[6-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidi n-5-il]pirazin-2- il]amino]azetidin-1- il]prop-2-en-1-ona	393.0
26		1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometil)fenox il]pirimidin-5- il]pirazin-2- il]amino]azetidin-1- il]prop-2-en-1-ona	443.0
27		1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)feno xi]pirimidin-5- il]pirazin-2- il]amino]azetidin-1- il]prop-2-en-1-ona	459.1

28		1-[3-[[6-(2-phenoxypyrimidin-5-yl)pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	375.0
29		1-[3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]-3-methylazetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 423.2
30		1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	411.1
31		1-[3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 409.1/ 411.1
32		1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-one	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 423.1/

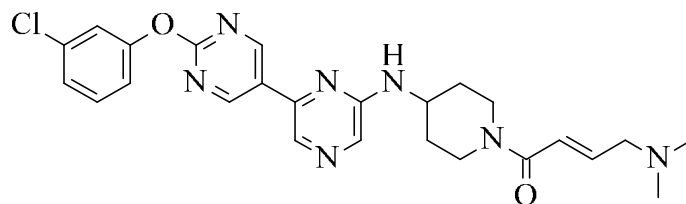
		pirazin-2-il]amino]- 2-metil-azetidín-1- il]prop-2-en-1-ona, Isómero 1	425.1
33		1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona	472.4
34		1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422.2/ 424.2
35		1-[3-[[6-[2-(3-cloro-4-fluoroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidín-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426.0/ 428.0
36		1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona	472.0

37		1-[3-[[6-[[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	458.2
38		1-[4-[[6-[[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-ona	469.2
39		1-[(3S)-3-[[6-[[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona	454.2
40		1-[3-[[6-[[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	389.2

41		1-[3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 409.1/ 411.2
42		1-[3-[[6-[2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	405.0
43		1-[3-[[6-[2-(2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona	458.2
44		1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 437.2/ 439.2

Ejemplo 45

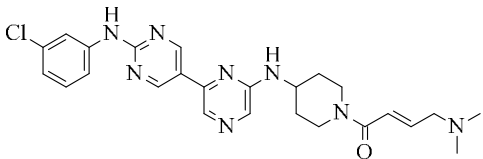
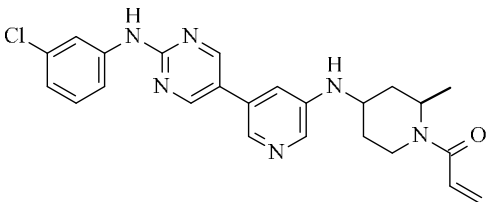
(*E*)-1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona



Un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con embudo de adición se cargó con 4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-
 5 carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.9 mmol) y DCM (4.5 mL). El recipiente se enfrió en un baño de hielo a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. TFA (3.4 mL, 44.5 mmol) se agregó por goteo mediante un embudo de adición y la solución se agitó por 15 min. La suspensión se removi6 del ba6o enfriante y se
 10 concentr6 bajo presi6n reducida. El residuo resultante se suspendi6 en 1 mL de DMF y se agreg6 a una soluci6n formada por adici6n secuencial de 6cido (2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (0.1g, 1.1 mmol) y HATU (0.4 g, 1.0 mmol) en DMF (4.45 mL). DIPEA (1.6 mL, 8.9 mmol) se agreg6 a la mezcla de
 15 reacci6n y la soluci6n se agit6 a RT por 20 min. La mezcla se diluy6 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos org6nicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presi6n reducida. El residuo resultante
 20 se purific6 por cromatograf6a l6quida de fase inversa C18, eluyendo con un gradiente de 40/60 hasta 70/30 de ACN/10 mM de NH₄HCO₃ en agua, para obtener el compuesto del t6tulo (0.4 g, 81% de rendimiento) despu6s de la evaporaci6n del

solvente. ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 494.2/496.2 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método del Ejemplo 45, usando el carbamato apropiadamente sustituido.

Ejemplo	Estructura	Nombre	ES/MS m/z
46		(E)-1-[4-[[6-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 493.2/ 495.2
47		1-[4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-2-metil-1-piperidyl]prop-2-en-1-ona	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 449.2/ 451.2

5

Ensayos Biológicos

Ensayos BTK y EGFR *in vitro*:

Los ensayos bioquímicos BTK y EGFR utilizan Ensayos de Unión de Cinasa LANTHASCREEN® Eu de Thermo Fisher Scientific, midiendo la unión de la cinasa con un indicador fluorado. El amortiguador de ensayo consiste de 50 mM de HEPES pH 7.5, 0.01% de BRIJ™-35, 10 mM de MgCl_2 , 1 mM de EGTA, y 1 mM de DTT. Los compuestos de prueba se diluyeron y

se agregaron a la placa de ensayo con un manipulador líquido Labcyte ECHO® 555. Los compuestos son probados en curvas de respuesta de dosis de 10 puntos (100 µM - 0.005 µM) con una concentración máxima de DMSO de 1%. Los ensayos se realizaron en 20 µL en proxiplacas blancas de 384 cavidades de bajo volumen. Para el ensayo BTK, la concentración de BTK etiquetado con His de longitud completa en el ensayo es 5 nM, el anticuerpo Eu-anti-His es 2 nM, y el indicador de cinasa 236 es 60 nM. Para el ensayo de EGFR, la concentración de EGFR etiquetado con GST truncado (amino ácidos 668-1210) es 5 nM, el anticuerpo Eu-anti-GST es 2 nM, y el indicador de cinasa 199 es 10 nM. Los componentes del ensayo (compuesto, enzima/anticuerpo, indicador) son ensamblados e incubados por 30 min previo a ser leídos en un Perkin-Elmer EnVision con excitación a 340 nM, emisión de indicador a 665 nM, y emisión de anticuerpo a 615 nM. La relación de señal se convirtió a porcentaje de inhibición usando la siguiente ecuación: % Inhibición = 100 - [(Compuesto de Prueba - Mínimo Mediano) / (Máximo Mediano - Mínimo Mediano) x 100]. La IC₅₀ relativa se determina ajustando el porcentaje de inhibición en cada concentración del inhibidor a la siguiente ecuación usando Resultados de Próxima Generación Rel-IC₅₀: El dato es analizado usando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ donde, y = % de inhibición específica, A= fondo de la curva, B=superior de la curva, C= IC₅₀ relativa = concentración causando 50% de

inhibición en el intervalo de los datos desde la parte superior hasta la parte inferior, $D = \text{Inclinación Hill} = \text{inclinación de la curva}$.

Ensayo de Sangre Completa Humana CD69 *in vitro*:

5 El ensayo HWB CD69 mide las células B activadas en sangre completa humana usando un citómetro de flujo. Los compuestos se diluyeron y se agregaron a placas de ensayo con un manipulador líquido Labcyte ECHO® 555. Los compuestos son probados en curvas de respuesta de dosis de 10 puntos (20 μM -
10 0.001 μM) en placas de fondo en V de 96 cavidades con una concentración máxima de DMSO de 0.2%. Sangre fresca de voluntarios sanos individuales se mezcló con HEPES (0.5 ml HEPES agregado por 10 ml de sangre) y 100 μl /cavidad se agregaron a placas del compuesto. Las placas se sellaron e
15 incubaron en una incubadora a 37 °C por 3 h. Se agregó anti-human-IgD-Dextrano a cada cavidad para dar una concentración final de 100 ng/ml, se mezcló y se colocó nuevamente en la incubadora. Después de 1 h, las células se lavaron con amortiguador FACS frío y se transfirió a una placa de cavidad
20 profunda. Las células se incubaron con anticuerpos CD69-PE anti-humano (BIOLEGEND®, clon FN50) y CD19-APC anti-humano (BIOLEGEND®, clon HIB19) en hielo por 20 min. Las células se lavaron e incubaron en solución Fix/Lyse de 1-etapa eBioscience™ (10X) a RT para someter a lisis las células
25 rojas de la sangre y se fijaron a las otras células. Las células blancas se formaron en pelotillas y se lavaron en

amortiguador FACS y después se llevaron en amortiguador de lectura. Las células suspendidas son transferidas a placas de fondo de redondo de 96 cavidades y se leyeron en un citómetro de flujo IntelliCyt iQue® Screener Plus. De la gráfica SSC (Canal de Dispersión Lateral) contra FSC (Canal de Dispersión Delantero), se identificaron los linfocitos. Los linfocitos son identificados con salida en marcador CD19 positivo para cuantificar CD69 (un marcador de linfocitos B activados) MFI (intensidad fluorescente media/célula). La relación de señal es convertida a porcentaje de inhibición usando la siguiente ecuación: % de Inhibición = $100 - [(Compuesto\ de\ Prueba - \text{Mínimo Mediano}) / (\text{Máximo Mediano} - \text{Mínimo Mediano}) \times 100]$. La IC₅₀ relativa se determina ajustando el porcentaje de inhibición a cada concentración del inhibidor a la siguiente ecuación usando Resultados de Próxima Generación Rel-IC₅₀: El dato se analizó usando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ donde y = % de inhibición específica, A = fondo de la curva, B = parte superior de la curva, C = IC₅₀ relativa = concentración causando 50% de inhibición con base en el intervalo de los datos a partir de la parte superior a la parte inferior, D = Inclinación Hill = inclinación de la curva.

La siguiente Tabla 1 y Tabla 2 describe los datos IC₅₀ relativos contra BTK humana, EGFR humano, y CD69 de sangre completa humana.

Tabla 1. Valores de IC₅₀ Relativos de los Ejemplos

1-23

[valor de IC₅₀ ± desviación estándar (n=número de veces probadas)]

Ejemplo No.	hBTK IC ₅₀ Rel (μM)	hEGFR IC ₅₀ Rel (μM)	HWB CD69 IC ₅₀ Rel (μM)
1	0.0253 ± 0.00542 (n=3)	0.470 ± 0.0936 (n=3)	0.393 ± 0.128 (n=12)
2	0.00689 ± 0.00262 (n=3)	0.121 ± 0.0664 (n=3)	0.141 ± 0.0413 (n=8)
3	0.0758 ± 0.000500 (n=2)	6.52 ± 4.60 (n=2)	0.595 ± 0.326 (n=6)
4	0.00998 ± 0.00430 (n=3)	0.872 ± 0.456 (n=3)	0.110 ± 0.0794 (n=8)
5	0.0555 ± 0.0244 (n=5)	28.5 ± 21.2 (n=5)	0.485 ± 0.234 (n=14)
6	0.0724 ± 0.00422 (n=2)	5.18 ± 0.441 (n=2)	0.671 ± 0.236 (n=6)
7	0.00973 ± 0.00201 (n=5)	0.129 ± 0.0553 (n=5)	0.180 ± 0.0460 (n=7)
8	0.0231 ± 0.0000341 (n=2)	0.724 ± 0.375 (n=2)	0.239 ± 0.0345 (n=4)
9	0.0606 ± 0.000351 (n=2)	3.76 ± 1.40 (n=2)	0.655 ± 0.295 (n=4)
10	0.0345 ± 0.00808 (n=2)	21.2 ± 3.82 (n=2)	0.263 ± 0.129 (n=6)
11	0.0181 ± 0.00305 (n=2)	0.644 ± 0.0618 (n=2)	0.242 ± 0.0912 (n=4)
12	0.00695 ± 0.000395 (n=2)	0.509 ± 0.246 (n=3)	0.200 ± 0.0524 (n=9)
13	0.0382 ± 0.0169 (n=2)	0.450 ± 0.0532 (n=2)	0.715 ± 0.0935 (n=4)
14	0.0178 ± 0.00377 (n=2)	0.242 ± 0.231 (n=2)	0.299 ± 0.143 (n=8)
15	0.00601 ± 0.000579	1.37 ± 1.21 (n=3)	0.219 ± 0.0860

	(n=2)		(n=5)
16	0.00608 (n=1)	8.65 ± 2.37 (n=3)	0.118 ± 0.0560 (n=7)
17	0.0329 ± 0.000137 (n=2)	16.1 ± 8.31 (n=3)	0.242 ± 0.0643 (n=9)
18	<0.005 (n=1)	0.247 ± 0.0993 (n=2)	0.0710 ± 0.0128 (n=4)
19	<0.005 (n=1)	0.523 ± 0.112 (n=2)	0.148 ± 0.0331 (n=4)
20	0.0169 ± 0.00393 (n=2)	2.22 ± 0.649 (n=2)	0.208 ± 0.132 (n=4)
21	0.00884 ± 0.00121 (n=3)	>100 (n=1)	0.160 ± 0.0382 (n=8)
22	0.0310 ± 0.0124 (n=3)	3.39 ± 2.07 (n=3)	0.227 ± 0.0811 (n=8)
23	0.0241 ± 0.00428 (n=2)	26.5 ± 2.88 (n=2)	0.475 ± 0.166 (n=4)

Tabla 2. Valores de IC₅₀ Relativos de los Ejemplos

24-47

[valor de IC₅₀ ± desviación estándar (n= número de
5 veces probadas)]

Ejemplo No.	hBTK IC ₅₀ Rel (µM)	hEGFR IC ₅₀ Rel (µM)	HWB CD69 IC ₅₀ Rel (µM)
24	0.00853 ± 0.00324 (n=4)	1.05 ± 0.392 (n=4)	0.177 ± 0.0416 (n=10)
25	0.0193 ± 0.00328 (n=2)	1.58 ± 0.110 (n=2)	0.306 ± 0.0636 (n=4)
26	0.0302 ± 0.00432 (n=2)	4.03 ± 1.92 (n=2)	0.490 ± 0.255 (n=4)
27	0.0337 ± 0.0108 (n=3)	10.4 ± 11.5 (n=3)	0.664 ± 0.314 (n=4)
28	0.0429 ± 0.00509	1.47 ± 0.209 (n=2)	0.742 ± 0.323

	(n=2)		(n=2)
29	0.0177 ± 0.00135 (n=3)	3.47 ± 0.911 (n=3)	0.584 ± 0.372 (n=10)
30	0.0432 ± 0.0119 (n=2)	1.08 ± 0.229 (n=2)	0.815 ± 0.110 (n=4)
31	0.00949 ± 0.00321 (n=4)	0.366 ± 0.0870 (n=4)	0.419 ± 0.118 (n=7)
32	0.00688 ± 0.00137 (n=2)	0.194 ± 0.0479 (n=2)	0.135 ± 0.0665 (n=4)
33	0.00944 ± 0.00226 (n=3)	22.2 ± 19.5 (n=3)	0.261 ± 0.145 (n=12)
34	0.0183 (n=1)	0.639 ± 0.256 (n=2)	0.130 ± 0.0447 (n=6)
35	<0.005 (n=1)	0.0373 ± 0.0261 (n=2)	0.107 ± 0.0454 (n=4)
36	0.00672 ± 0.00170 (n=2)	15.2 ± 0.654 (n=2)	0.161 ± 0.0710 (n=4)
37	<0.005 (n=1)	0.306 ± 0.0338 (n=2)	0.136 ± 0.0668 (n=4)
38	0.00689 ± 0.000835 (n=2)	0.908 ± 0.546 (n=2)	0.0666 ± 0.0199 (n=4)
39	0.00560 (n=1)	1.46 ± 0.200 (n=2)	0.103 ± 0.0606 (n=4)
40	0.00558 ± 0.000182 (n=2)	0.0549 ± 0.0154 (n=2)	0.144 ± 0.0534 (n=4)
41	0.0968 ± 0.0156 (n=2)	2.11 ± 0.487 (n=2)	2.16 ± 0.420 (n=2)
42	0.0194 ± 0.00167 (n=2)	2.82 ± 0.492 (n=2)	0.226 ± 0.0530 (n=4)
43	<0.005 (n=1)	0.676 ± 0.0230 (n=2)	0.105 ± 0.0430 (n=4)
44	0.00611 (n=1)	0.207 ± 0.0319 (n=2)	0.126 ± 0.0297 (n=8)
45	0.0438 ± 0.00417	52.6 ± 28.8 (n=2)	0.466 ± 0.159

	(n=2)		(n=6)
46	<0.005 (n=1)	6.04 ± 2.09 (n=2)	0.157 ± 0.0523 (n=8)
47	0.0067 (n=1)	6.1 (n=1)	0.355 ± 0.039 (n=2)

Los datos de IC50 relativos proporcionados para los Ejemplos 1 - 47 en las Tablas 1 y 2 ilustran la potente unión a BTK humana, y comparativamente unión mucho menos potente a EGFR humano. Además, los datos de IC50 proporcionados para los Ejemplos 1 - 47 en las Tablas 1 y 2 para unión a BTK humana se correlacionan con la inhibición farmacológica de activación de células B en sangre completa humana, como se mide por la regulación ascendente CD69, en respuesta a la estimulación a través del receptor de células B. Los datos ilustran la inhibición potente y selectiva de la señalización de BTK por los Ejemplos 1 - 47.

Biodisponibilidad Oral en Ratas:

El compuesto de prueba es administrado a ratas Sprague-Dawley intravenosamente (IV) a 1 mg/kg (usando vehículos de ya sea: 20% de CAPTISOL® en 25 mM de amortiguador de fosfato de sodio, pH2 como suficiente; o 25% de DMA, 15% de EtOH, 10% de propilenglicol, 25% de 2-pirrolidona, y 25% de agua purificada) y oralmente (PO) a 3 mg/kg (usando un vehículo de 1% de hidroxietilcelulosa, 0.25% de polisorbato 80, 0.05% de Antiespuma 1510-US, y agua purificada como suficiente). Series de muestras de sangre se

recolectaron a 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, y 12 h post-dosis por bolo IV y a 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, y 12 h post-dosis después de la administración oral. Después del tratamiento con un coagulante de EDTA, el plasma se obtuvo por
 5 centrifugación y se almacenó a -70 °C hasta análisis por LC-MS/MS. La concentración del artículo de prueba se determinó en plasma y se cargó en el sistema Watson LIMS™ donde el análisis no compartimental se usó para calcular el Área Bajo la Curva (AUC) para ramas tanto IV como PO. La
 10 biodisponibilidad (%F) se calculó mediante la siguiente ecuación,

$$\%F = (AUC_{PO} \times Dosis_{IV}) / (AUC_{IV} \times Dosis_{PO}) \times 100.$$

La Tabla 3 indica la biodisponibilidad oral en rata de inhibidores de BTK selectivos.

15

20 **Tabla 3. Biodisponibilidad Oral en Rata (5F) a 3 mg/kg de inhibidores de BTK selectivos.**

Ejemplo No.	%F (rata)
1	74.0 %
5	36.6 %
19	79.2 %
24	41.0 %

27	38.4 %
31	54.1 %
33	44.6 %
44	36.8 %

Los datos proporcionados en la Tabla 3 por los Ejemplos 1, 5, 19, 24, 27, 31, 33 y 44, ilustran la biodisponibilidad oral farmacológicamente ventajosa de los
5 compuestos de la invención.

Ensayo de Artritis Inducida por Colágeno in vivo en rata:

Un modelo de rata con artritis inducida por colágeno (CIA) tipo II puede ser usado para evaluar los
10 efectos terapéuticos de compuestos. Ratas hembra Lewis (Charles River Charles River Laboratories, Inc.) con un peso corporal medio de 155-175 g se usaron para el estudio. Los animales son alimentados con comida estándar para roedor y se les proporcionó agua a *albedrío*. La emulsión de inmunización
15 se preparó con 2 mg/ml de colágeno II bovino mezclado con un volumen igual de adyuvante Freund incompleto (IFA). Las ratas son inmunizadas intradermalmente con 0.4 ml de emulsión de colágeno en dos sitios cada uno en la región lumbar inferior, arriba de la base de la cola en el día 1, y nuevamente en el
20 día 8. Los animales son aleatorizados con base en el grosor de la almohadilla plantar y peso corporal en el día 11 en los grupos de estudio, con 8 ratas en cada grupo. Los compuestos

son preparados en 1% de HEC/0.25% de P80/0.05% de anti-espuma en agua purificada y dosificados diariamente mediante alimentación forzada oral por 9 días. El grosor de la almohadilla plantar es cuantificado diariamente usando una
5 medición de calibre en el sitio del tobillo derecho.

La inhibición por los compuestos de la invención es evaluada usando la post-prueba de Dunnett para comparaciones múltiples para los grupos de rata CIA tratados con el compuesto del Ejemplo indicado, a la dosis indicada,
10 comparado con los grupos de rata CIA tratados con el vehículo, y diferencias de $P < 0.05$ son considerados por ser significantes. El tratamiento con el inhibidor de BTK de los Ejemplos 1, 5, 24, 27, 31 y 33 demuestra una reducción relacionada con la dosis en severidad de artritis en ratas
15 CIA. La media de la suma del grosor de la almohadilla plantar se redujo comparado con las ratas CIA tratadas con vehículo. El porcentaje medio de la inhibición del grosor de la almohadilla plantar durante el periodo de tratamiento ilustra el mejoramiento relacionado con la dosis. Los análisis
20 cuantitativos de histopatología muestran inflamación de la articulación del tobillo, resorción ósea, y registros de severidad del daño del cartílago también muestran reducciones relacionadas con la dosis comparada con las ratas CIA tratadas con vehículo.

25 La Tabla 4 indica la actividad *in vivo* para inhibidores de BTK ejemplificados en el modelo de artritis

inducida por colágeno (SE = error estándar).

Tabla 4. Actividad *in vivo* del modelo CIA para inhibidores de BTK.

Ejemplo No.	Dosis de prueba (mg/kg/d)	% de inhibición del AUC del grosor de la almohadilla plantar contra el control de vehículo	% del AUC del grosor de la almohadilla de la pata AUC (mm) $\pm$ SE
Vehículo		0	78.2 $\pm$ 0.8
1	0.5	23	73.9 $\pm$ 2.5
1	1	47	69.6 $\pm$ 2.0
1	3	81	63.4 $\pm$ 1.3
Vehículo		0	78.21 $\pm$ 0.75
5	1	34	71.68 $\pm$ 2.24
5	3	58	67.18 $\pm$ 1.07
Vehículo		0	69.61 $\pm$ 1.78
24	1	28	65.04 $\pm$ 2.31
24	3	49	61.43 $\pm$ 4.47
24	10	63	59.24 $\pm$ 1.49
Vehículo		0	77.61 $\pm$ 0.88
27	1	24	73.30 $\pm$ 0.95
27	3	45	69.58 $\pm$ 1.26
Vehículo		0	76.42 $\pm$ 1.17
31	1	62	66.10 $\pm$ 1.83
31	3	81	63.70 $\pm$ 0.96
31	10	82	64.33 $\pm$ 1.00
Vehículo		0	78.21 $\pm$ 0.75
33	0.3	24	73.61 $\pm$ 2.09
33	1	52	68.32 $\pm$ 2.30
33	3	59	67.00 $\pm$ 1.52

5 Los datos proporcionados en la Tabla 4, para los Ejemplos 1, 5, 24, 27, 31 y 33, ilustran la eficacia *in vivo*

farmacológicamente ventajosa de los compuestos de la invención para la inhibición de artritis inducida por colágeno en este modelo *in vivo*.

Los compuestos de esta invención, por ejemplo, para el Ejemplo 1, muestran una combinación ventajosa de propiedades farmacológicas, tales como potencia, alta disponibilidad *in vivo* oral, eficacia *in vivo*, y un perfil de toxicidad favorable en pruebas preclínicas. Por ejemplo, el Ejemplo 1 demuestra la potente inhibición de hBTK (0.0253 ± 0.00542 uM (n=3)), e inhibición de la activación de células B en sangre completa humana (0.393 ± 0.128 uM (n=12)), pero inhibición mucho menos potente en hEGFR (0.470 ± 0.0936 uM (n=3)), y demuestra favorable biodisponibilidad oral en rata (%F) de 74% a 3 mg/kg. Además, el Ejemplo 1 es en general bien tolerado cuando se administra *in vivo* a ratas normales por un periodo de cuatro días, y muestra una carencia ventajosa de toxicidad en este experimento *in vivo*. De este modo, el Ejemplo 1 demuestra una combinación ventajosa de propiedades farmacológicas favorables que soportan el uso posible como un agente terapéutico oralmente administrado para inhibición de la activación de células B, y tratamiento para enfermedades autoinmunes e inflamatorias tales como RA, MS, y SLE.