

INHIBIDORES DE ERBB2

CAMPO TÉCNICO

La descripción se refiere a compuestos de pirimido pirimidina sustituida que actúan como inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2). La descripción
5 también proporciona compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos y usos de los compuestos para el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como el cáncer, en un sujeto.

ANTECEDENTES

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2) es un miembro de la familia
10 de receptores del factor de crecimiento epidérmico que tiene actividad de tirosina quinasa. El ErbB2 desempeña un papel importante en la cascada de transducción de señales en las vías bioquímicas responsables del crecimiento y la diferenciación celular. Se sabe que las alteraciones del ErbB2, como las amplificaciones y mutaciones, provocan una proliferación celular descontrolada en cánceres como el de mama, vejiga, colorrectal y de pulmón. Las
15 terapias existentes, que incluyen, entre otras, los anticuerpos monoclonales, los anticuerpos biespecíficos y los inhibidores de la cinasa, siguen planteando problemas de alta recurrencia y resistencia adquirida.

Si bien los inhibidores de quinasas actuales pueden ser tratamientos eficaces contra el cáncer, su uso puede verse limitado por la baja selectividad de ErbB2 sobre EGFR. Las toxicidades
20 relacionadas con el EGFR, incluidos los efectos gastrointestinales y las erupciones cutáneas, requieren modificaciones en la pauta terapéutica, como interrupciones en la administración o reducciones de la dosis, lo que conduce a una cobertura subóptima de la diana y a una eficacia reducida.

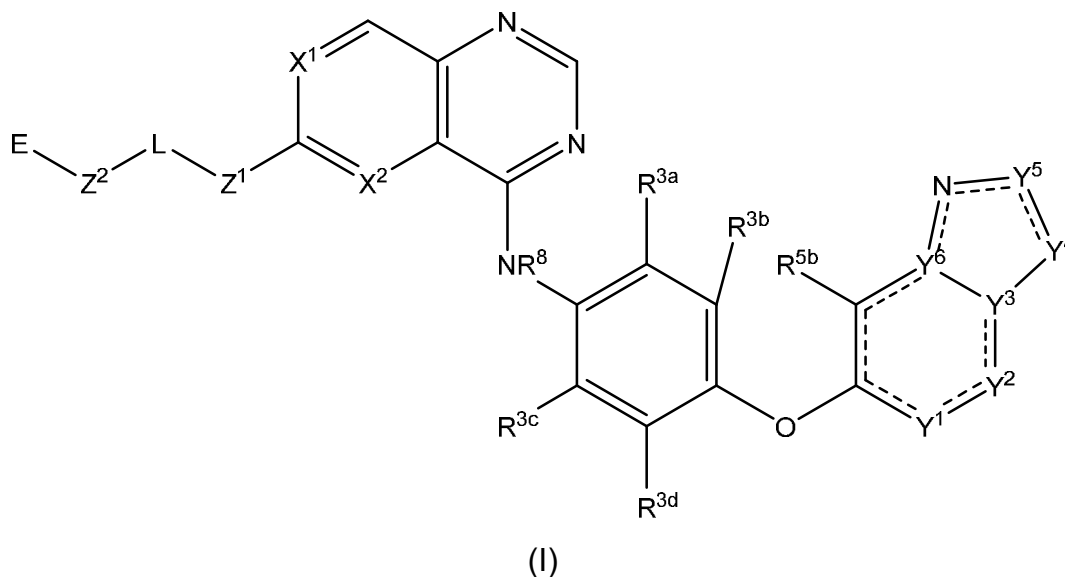
Además, la inserción del exón 20 YVMA de ErbB2 está asociada con una alta incidencia de
25 metástasis cerebral en pacientes con cáncer de NSCL con alteraciones de ErbB2. Un inhibidor de ErbB2 penetrante en el cerebro que sea activo contra las mutaciones de ErbB2, incluida YVMA, podría ser útil para el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales.

Sigue siendo necesario identificar inhibidores de ErbB2 potentes, que penetren en el cerebro, activos contra mutaciones y que no afecten al EGFR, para el tratamiento de pacientes con
30 cáncer u otras enfermedades o afecciones proliferativas provocadas por alteraciones de ErbB2.

COMPENDIO BREVE

En resumen, la presente descripción proporciona compuestos, incluidos estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que pueden usarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos.

En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I):



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, E, L, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{5b}, R⁸, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, X¹, X², Z¹ y Z² son como se definen en la presente.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores de Fórmula (I) y un agente terapéutico adicional.

En otras modalidades, se proporcionan métodos de tratamiento mediante la administración de los compuestos anteriores de Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), a un sujeto que los necesita para tratar una enfermedad.

A continuación, se describirán con más detalle varios aspectos y modalidades. Dichos aspectos y modalidades pueden adoptar muchas formas diferentes, y los ejemplos descritos en la presente no deben interpretarse como limitantes; más bien, estas modalidades se proporcionan para que esta descripción sea exhaustiva y completa, y transmita plenamente su alcance a los expertos en la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones

Por conveniencia, se recogen a continuación algunos términos empleados en la memoria

descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones. Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente descripción tienen los mismos significados comúnmente entendidos por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

- 5 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado quede incluido en la descripción. Por ejemplo, si se indica un intervalo de 1 mM a 8 mM, se pretende que también se describan explícitamente 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM y 7 mM, así como el intervalo de valores no enteros mayores o iguales a 1 mM y el
10 intervalo de valores no enteros menores o iguales a 8 mM.

Las formas singulares "un/una" y "el/la", incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un "polímero" incluye un único polímero, así como dos o más de los mismos o diferentes polímeros, la referencia a un "excipiente" incluye un único excipiente, así como dos o más de los mismos o diferentes
15 excipientes, y similares.

El término "aproximadamente", especialmente cuando se refiere a una cantidad determinada, pretende abarcar desviaciones de más o menos el cinco por ciento.

Las composiciones de la presente descripción pueden comprender, consistir esencialmente en, o consistir en, los componentes descritos.

- 20 Todos los porcentajes, partes y proporciones se basan en el peso total de las composiciones y todas las mediciones se realizan a aproximadamente 25 °C, a menos que se especifique lo contrario.

Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

- 25 "Amino" se refiere al radical -NH₂, -NHR o -NR₂,

"Ciano" se refiere al radical -CN,

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH,

"Imino" se refiere al sustituyente =NH o =NR,

"Nitro" se refiere al radical -NO₂,

- 30 "Oxo" se refiere al sustituyente =O,

"Tio" se refiere al sustituyente =S,

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF_3 ,

Hidrazido o hidrazino se refiere al sustituyente N-N,

en donde cada R de "amino" o "imino" es un sustituyente compatible como se describe en esta descripción y en donde un grupo R es quiral, los isómeros se contemplan y se incluyen en la presente.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, saturado, acíclico, monovalente o ramificado, saturado, acíclico, monovalente, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*isopropilo*), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. Un radical alquilo opcionalmente sustituido es un radical alquilo que está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $\text{-OR}'$, $\text{-OC(O)R}'$, -N(R)'_2 , $\text{C(O)R}''$, $\text{-C(O)OR}'$, -C(O)N(R)'_2 , $\text{-N(R)C(O)OR}'''$, $\text{N(R)C(O)R}'''$, $\text{-N(R)S(O)}_t\text{R}'''$ (donde *t* es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}'''$ (donde *t* es 1 o 2), $\text{-S(O)}_p\text{R}'''$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R)'}_2$ (donde *t* es 1 o 2), donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heteroarilo; cada R'' es independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y cada R''' es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a , donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente, como se define anteriormente, por un radical alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_a\text{-OR}_b$, donde R_a es alquilenos y R_b es alquilo como se definió anteriormente. Las partes alquilo y alquilenos del radical alcoxialquilo opcionalmente sustituido se sustituyen opcionalmente, como se definió anteriormente, por un radical alquilo y una cadena alquilenos, respectivamente.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_a\text{-R}_b$, donde R_a es alquilenos y R_b es arilo como se definió anteriormente. Las porciones alquilenos y arilo del aralquilo opcionalmente sustituido se sustituyen opcionalmente, como se definió anteriormente, por alquilenos y arilo,

respectivamente.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, donde el sistema de anillo arilo multicíclico es un sistema de anillo bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Los radicales arilo incluyen, entre otros, grupos como fluorenilo, fenilo y naftilo. Un arilo opcionalmente sustituido es un radical arilo que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, $-R''-OR'$, $-R''-OC(O)-R'$, $-R''-N(R')_2$, $-R''-C(O)R'$, $-R''-C(O)OR'$, $-R''-C(O)N(R')_2$, $-R''-N(R')C(O)OR'''$, $-R''-N(R')C(O)R'''$, $-R''-N(R')S(O)_tR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_tOR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_pR'''$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R''-S(O)_tN(R')_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo; cada R'' es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada; y cada R''' es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

"Arilalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-OR$, donde R es aralquilo. Un arilalcoxi opcionalmente sustituido es un arilalcoxi que está opcionalmente sustituido como se describe en la presente por aralquilo. En algunas modalidades, arilalcoxi es benciloxi.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Un radical hidrocarburo policíclico es un sistema de anillo bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Un cicloalquilo insaturado contiene uno, dos o tres enlaces dobles carbono-carbono y/o un enlace triple carbono-carbono. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo y similares. Un cicloalquilo opcionalmente sustituido es un radical cicloalquilo que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-R''-OR'$, $-R''-OC(O)-R'$, $-R''-N(R')_2$, $-R''-C(O)R'$, $-R''-C(O)OR'$, $-R''-C(O)N(R')_2$, $-R''-N(R')C(O)OR'''$, $-R''-N(R')C(O)R'''$, $-R''-N(R')S(O)_tR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-$

$S(O)_tOR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_pR'''$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R''-S(O)_tN(R')_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo; cada R'' es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R''' es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heteroarilo.

Los "compuestos deuterados" son compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de deuterio. Los fármacos deuterados pueden ser derivados de un compuesto activo. Los fármacos deuterados pueden ser profármacos. La deuteración puede alterar las propiedades físicas, las propiedades metabólicas, la actividad o la seguridad de un fármaco.

Los "derivados" son especies químicas relacionadas que pueden derivarse de un compuesto similar mediante reacciones químicas. Pueden incluir ligeras modificaciones químicas, sustitución de átomos por átomos deuterados, sustitución de átomos por isótopos estables o radiactivos u otras modificaciones que confieren a un compuesto propiedades deseables.

"Fusionado" se refiere a cualquier sistema de anillo descrito en la presente que está fusionado a una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el sistema de anillo fusionado es un heterociclilo o un heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura del anillo existente que se convierte en parte del sistema de anillo fusionado puede reemplazarse por un átomo de nitrógeno.

"Halo" se refiere a los sustituyentes halógenos: bromo, cloro, fluoro y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está además sustituido por uno o más sustituyentes halógenos. El número de sustituyentes halo incluidos en haloalquilo es de uno y hasta el número total de átomos de hidrógeno disponibles para ser reemplazados con los sustituyentes halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-bromo, 2-fluoropropilo, 1-bromometilo, 2-bromoetilo y similares. Para un haloalquilo opcionalmente sustituido, los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono de la parte alquilo del radical haloalquilo pueden reemplazarse opcionalmente con sustituyentes como se definió anteriormente para un alquilo opcionalmente sustituido.

"Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se definió anteriormente, que está además sustituido por uno o más sustituyentes halo. El número de sustituyentes halo incluidos

en haloalquenilo es de uno y hasta el número total de átomos de hidrógeno disponibles para ser reemplazados con los sustituyentes halo (por ejemplo, perfluoroalquenilo). Los ejemplos no limitantes de haloalquenilo incluyen 2,2-difluoroetenilo, 3-cloroprop-1-enilo y similares. Para un haloalquenilo opcionalmente sustituido, los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono de la parte alquenilo del radical haloalquenilo pueden reemplazarse opcionalmente con sustituyentes como se definió anteriormente para un grupo alquenilo opcionalmente sustituido. "Haloalquinilo" se refiere a un radical alquinilo, como se definió anteriormente, que está además sustituido por uno o más sustituyentes halo. El número de sustituyentes halo incluidos en haloalquinilo es de uno y hasta el número total de átomos de hidrógeno disponibles para ser reemplazados con los sustituyentes halo (por ejemplo, perfluoroalquinilo). Los ejemplos no limitantes de haloalquinilo incluyen 3-cloroprop-1-inilo y similares. La parte alquinilo del radical haloalquinilo puede estar, además, opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquinilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-R_b$, donde R_a es alquileo y R_b es heteroarilo como se definió anteriormente. Las porciones alquileo y heteroarilo del heteroarilalquilo opcionalmente sustituido se sustituyen opcionalmente, como se definió anteriormente, por alquileo y heteroarilo, respectivamente.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de sistema de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que tiene un recuento de carbonos de dos a doce y que contiene un total de uno a seis heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Un heterociclilo bicíclico, tricíclico o tetracíclico es un sistema de anillo fusionado, espiro y/o puentado. El radical heterociclilo puede ser saturado o insaturado. Un heterociclilo insaturado contiene uno, dos o tres enlaces dobles carbono-carbono y/o un enlace triple carbono-carbono. Un heterociclilo opcionalmente sustituido es un radical heterociclilo que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-R''-OR'$, $-R''-OC(O)-R'$, $-R''-N(R')_2$, $-R''-C(O)R'$, $-R''-C(O)OR'$, $-R''-C(O)N(R')_2$, $-R''-N(R')C(O)OR'''$, $-R''-N(R')C(O)R'''$, $-R''-N(R')S(O)_tR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_tOR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_pR'''$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R''-S(O)_tN(R')_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R' es

independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo; cada R'' es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada; y cada R''' es independientemente alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados (cuando el sustituyente es oxo y está presente en el heteroátomo); el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado (cuando el sustituyente es alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-R''-OR'$, $-R''-OC(O)-R'$, $-R''-N(R')_2$, $-R''-C(O)R'$, $-R''-C(O)OR'$, $-R''-C(O)N(R')_2$, $-R''-N(R')C(O)OR'''$, $-R''-N(R')C(O)R'''$, $-R''-N(R')S(O)_tR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_tOR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_pR'''$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R''-S(O)_tN(R')_2$ (donde t es 1 o 2), donde R'' es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R' y R''' son como se definieron anteriormente). Los ejemplos de radicales heterociclilo opcionalmente sustituidos incluyen, entre otros, azetidino, dioxolano, tienil[1,3]ditiano, decahidroisoquinolino, imidazolino, imidazolidino, isotiazolidino, isoxazolidino, morfolino, octahidroindolino, octahidroisoindolino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, oxazolidino-, piperidino, piperazino, 4-piperidono, pirrolidino, pirazolidino, tiazolidino, tetrahidrofuro, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolino, tiomorfolino, 1---oxotiomorfolino y 1,1---dioxo-tiomorfolino.

"Heterociclileno" se refiere a un heterociclilo en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza con una valencia. Un heterociclileno opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente como se describe en la presente por heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 18 miembros que tiene al menos un anillo aromático, un recuento de carbonos de uno a diecisiete átomos de carbono, y que contiene un total de uno a diez heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. El radical heteroarilo bicíclico, tricíclico o tetracíclico es un sistema de anillo fusionado y/o puenteado. Un heteroarilo opcionalmente sustituido es un radical heteroarilo que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilaquilo, $-R''-OR'$, $-R''-OC(O)-R'$, $-R''-N(R')_2$, $-R''-C(O)R'$, $-R''-C(O)OR'$, $-R''-C(O)N(R')_2$, $-R''-N(R')C(O)OR'''$, $-R''-N(R')C(O)R'''$, $-R''-N(R')S(O)_tR'''$

(donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_tOR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_tR'''$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R''-S(O)_tN(R')_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo; cada R'' es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada; y cada R''' es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados (cuando el sustituyente es oxo y está presente en el heteroátomo); siempre que al menos un anillo en el heteroarilo siga siendo aromático; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado (cuando el sustituyente es alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-R''-OR'$, $-R''-OC(O)-R'$, $-R''-N(R')_2$, $-R''-C(O)R'$, $-R''-C(O)OR'$, $-R''-C(O)N(R')_2$, $-R''-N(R')C(O)OR'''$, $-R''-N(R')C(O)R'''$, $-R''-N(R')S(O)_tR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_tOR'''$ (donde t es 1 o 2), $-R''-S(O)_pR'''$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R''-S(O)_tN(R')_2$ (donde t es 1 o 2), donde R'' es una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y R' y R''' son como se definieron anteriormente), siempre que al menos un anillo en el heteroarilo siga siendo aromático. Los ejemplos de radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo-[1,2a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-fenil-1*H*pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, hace referencia a aquellos compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación, etc., que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y/u otros mamíferos sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación,

con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. En algunos aspectos, "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales (por ejemplo, mamíferos) y, más concretamente, en seres humanos.

Los "profármacos" son compuestos que después de su administración se metabolizan o se transforman químicamente de otro modo en un resto activo. Los profármacos pueden ser derivados de un compuesto activo. Los profármacos pueden o no estar activos antes de la conversión a una forma activa *in vivo*.

El término "tratar" se utiliza en la presente, por ejemplo, en referencia a métodos para tratar enfermedades inflamatorias o una enfermedad gastrointestinal, y generalmente incluye la administración de un compuesto o composición que reduce la frecuencia o retrasa la aparición de los síntomas de una afección médica (por ejemplo, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno gastrointestinal) en un sujeto en relación con un sujeto que no recibe el compuesto o la composición. Esto puede incluir revertir, reducir o detener los síntomas, los signos clínicos y la patología subyacente de una afección con el fin de mejorar o estabilizar el estado del sujeto (por ejemplo, la regresión de los síntomas de una enfermedad autoinmune o inflamatoria, como la mejora en la puntuación MAYO en el tratamiento de la colitis ulcerosa).

Las modalidades descritas en la presente abarcan todos los compuestos farmacéuticamente aceptables del compuesto de (I)-(IL) que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de (I)-(IL), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin, dada su facilidad

de incorporación y los medios de detección disponibles.

La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de (I)-(IL) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos que se establecen a continuación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Las modalidades descritas en la presente abarcan los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Dichos productos pueden ser el resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y procesos similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la descripción incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende administrar un compuesto de esta descripción a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Estos productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de la descripción en una dosis detectable a un animal, como una rata, un ratón, un conejillo de indias, un mono o un ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y bases.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente ni de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos como, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos como, entre otros, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico,

ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico ácido, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético (TFA), ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico ni de otro modo. Estas sales se preparan mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas especialmente preferidas son la isopropilamina, la dietilamina, la etanolamina, la trimetilamina, la dicitclohexilamina, la colina y la cafeína.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la descripción y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los

portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables para esto.

La "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la descripción que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero que se va a tratar, pero puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta sus propios conocimientos y la presente descripción.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de estos, e incluye "enantiómeros", lo que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La presente descripción también contempla "diastereómeros", que se refieren a imágenes no especulares de estereoisómeros no idénticos.

Los diastereómeros se producen cuando dos o más estereoisómeros de un compuesto tienen configuraciones diferentes en uno o más de los estereocentros equivalentes y no son imágenes especulares entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente descripción incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

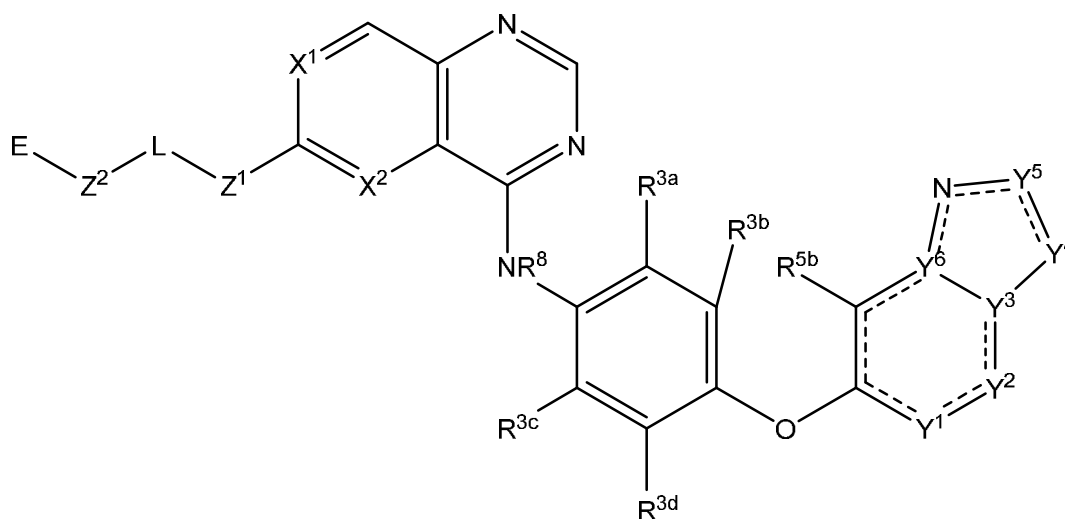
"Crecimiento celular anormal", como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa el crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, la pérdida de inhibición por contacto). El crecimiento celular anormal puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso).

Al reservarse el derecho de excluir a cualquier miembro individual de dicho grupo, incluidos los subintervalos o combinaciones de subintervalos dentro del grupo, que puedan reivindicarse de acuerdo con un intervalo o de cualquier manera similar, no se puede reivindicar por ningún motivo menos de la medida completa de esta descripción. Además, al reservarse el derecho de excluir cualquier sustituyente individual, análogo, compuesto, ligando, estructura o grupo de los mismos, o cualquier miembro de un grupo reivindicado, no se puede reivindicar por ningún motivo menos que la medida completa de esta descripción.

A lo largo de esta descripción se hace referencia a diversas patentes, solicitudes de patentes y publicaciones. Las descripciones de estas patentes, solicitudes de patente y publicaciones en su totalidad se incorporan a esta descripción por referencia con el fin de describir más detalladamente el estado de la técnica, según el conocimiento de los expertos en la técnica, a la fecha de esta descripción. Esta descripción prevalecerá en caso de que exista alguna inconsistencia entre las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas y esta descripción.

II. Compuestos

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de ErbB2. En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde X^1 es CR^1 o N; X^2 es CR^2 o N; Y^1 es CR^4 o N; Y^2 es CR^{5a} o N; Y^3 es C o N; Y^4 es CR^6 o NR^6 ; Y^5 es CR^7 , O o NR^7 ; Y^6 es C o N; R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o heteroalquilo C₁-C₃; R^6 es H, alquilo C₁-C₃, deutoalquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; R^8 y R^9 son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₃; Z^1 es $-NR^9$ -, $-O$ -, $-S$ -, o un enlace directo; Z^2 es $-NR^9$ - o un enlace directo; L es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, un heterobícíclico fusionado, un heterobícíclico puenteado, un heteroespirocíclico o un enlace directo; E es carbonilo α,β -insaturado o carbonilo conjugado con alquino C₂-C₄; y $\equiv$ es, cada uno independientemente, un enlace simple o un enlace doble, donde la valencia lo permita.

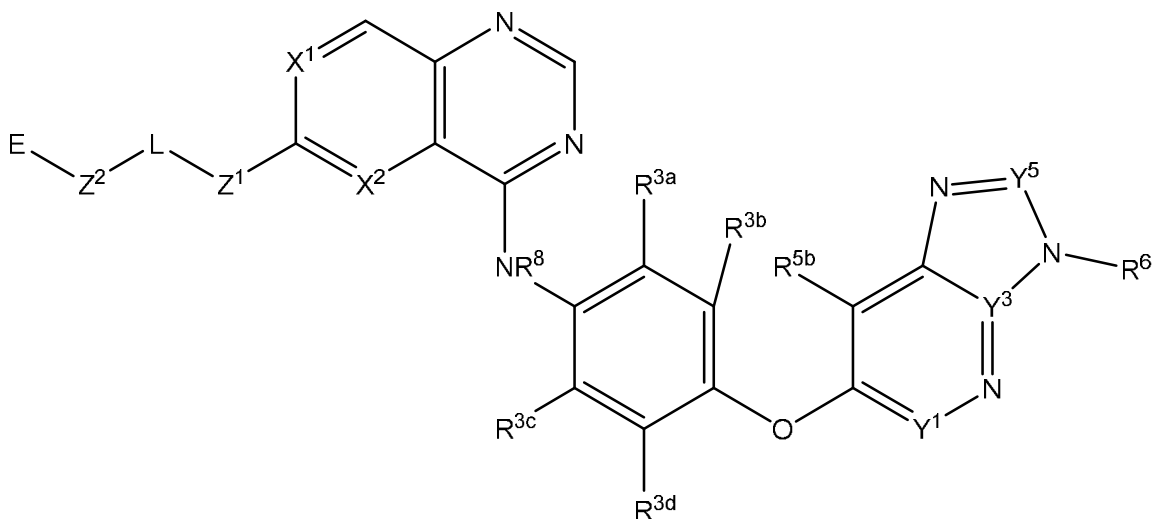
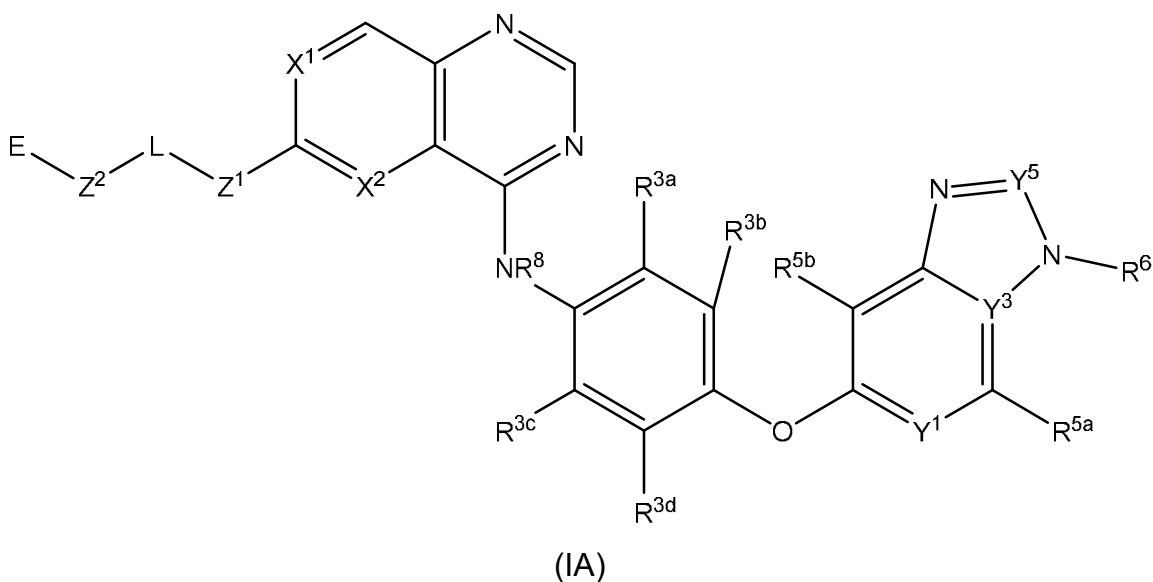
En una modalidad, Y^2 es CR^{5a} o N. En algunas modalidades, Y^2 es CR^{5a} . En algunas modalidades, Y^2 es N.

En una modalidad, Y^4 es CR^6 o NR^6 . En algunas modalidades, Y^4 es CR^6 . En algunas modalidades, Y^4 es NR^6 .

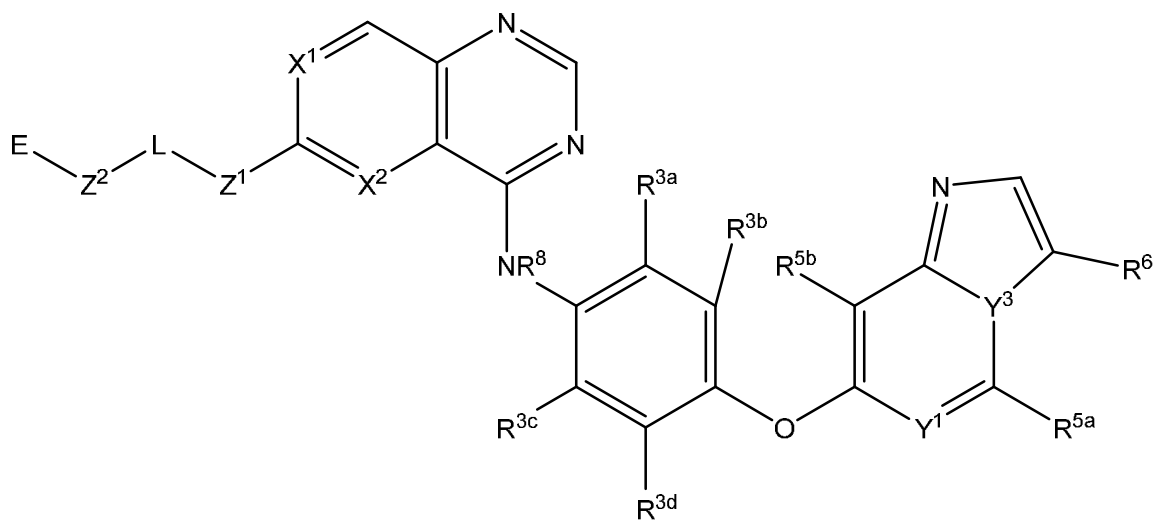
- 5 En una modalidad, Y^6 es C o N. En algunas modalidades, Y^6 es C. En algunas modalidades, Y^6 es N.

En una modalidad, Y^2 es CR^{5a} , Y^4 es NR^6 e Y^6 es C. En una modalidad, Y^2 es N, Y^4 es NR^6 e Y^6 es C. En una modalidad, Y^2 es CR^{5a} , Y^4 es CR^6 e Y^6 es C. En una modalidad, Y^2 es N, Y^4 es CR^6 e Y^6 es C.

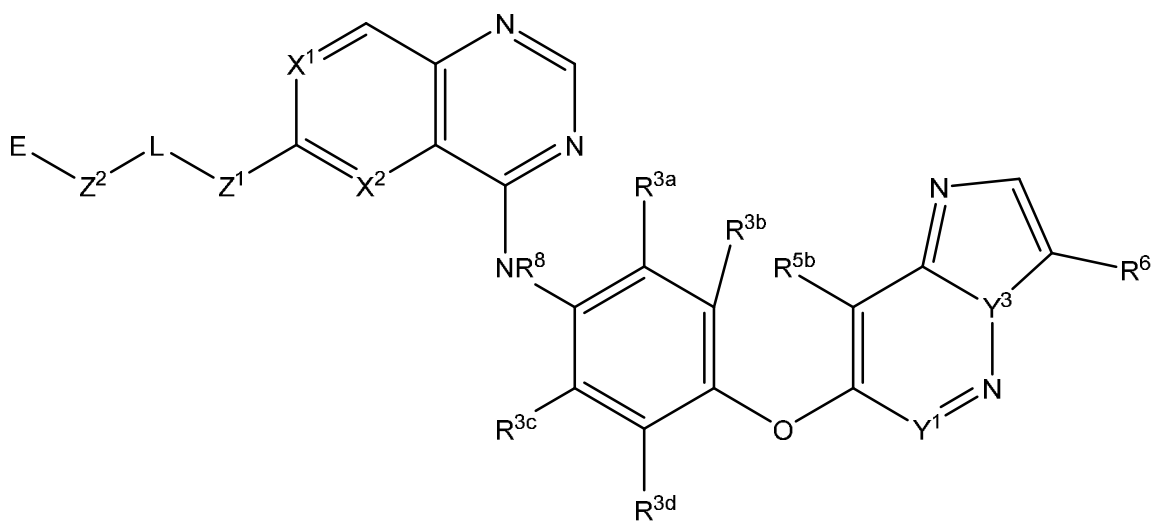
- 10 En una modalidad, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras de la Fórmula (IA)-(ID):



(IB)



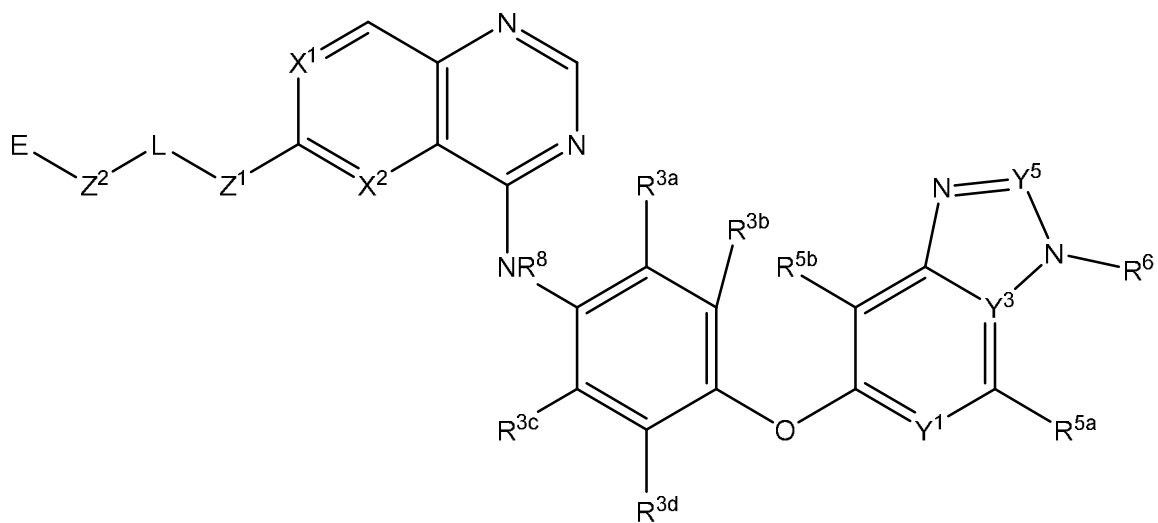
(IC)



(ID)

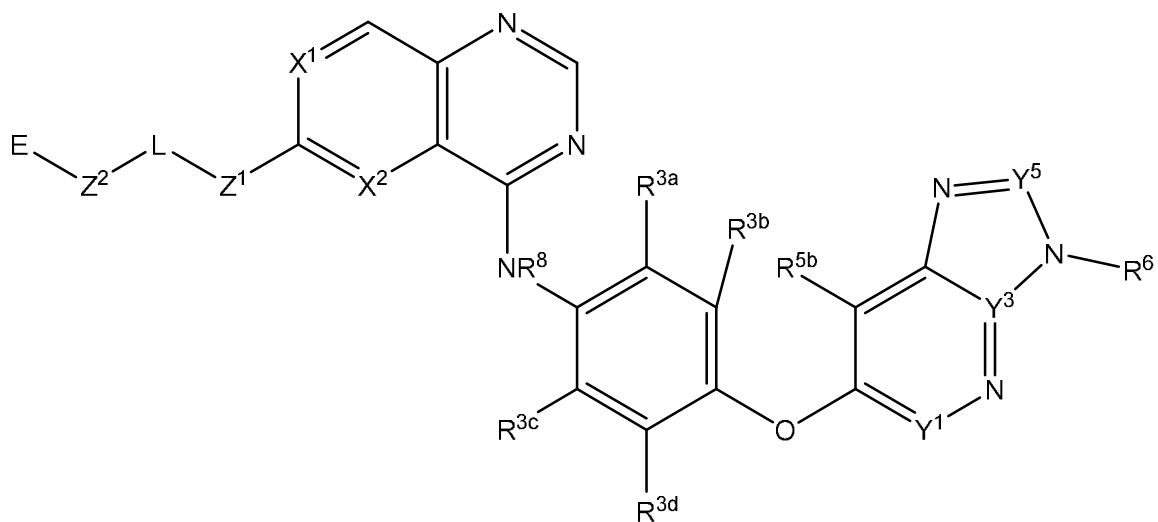
5

o un estereoisómero del compuesto, tautómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IA):



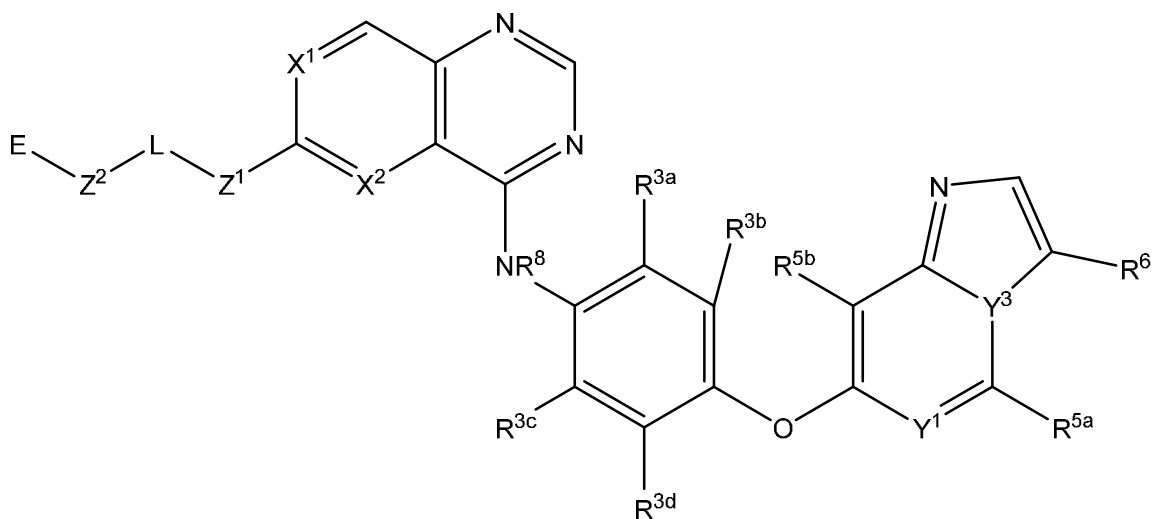
(IA)

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IB):



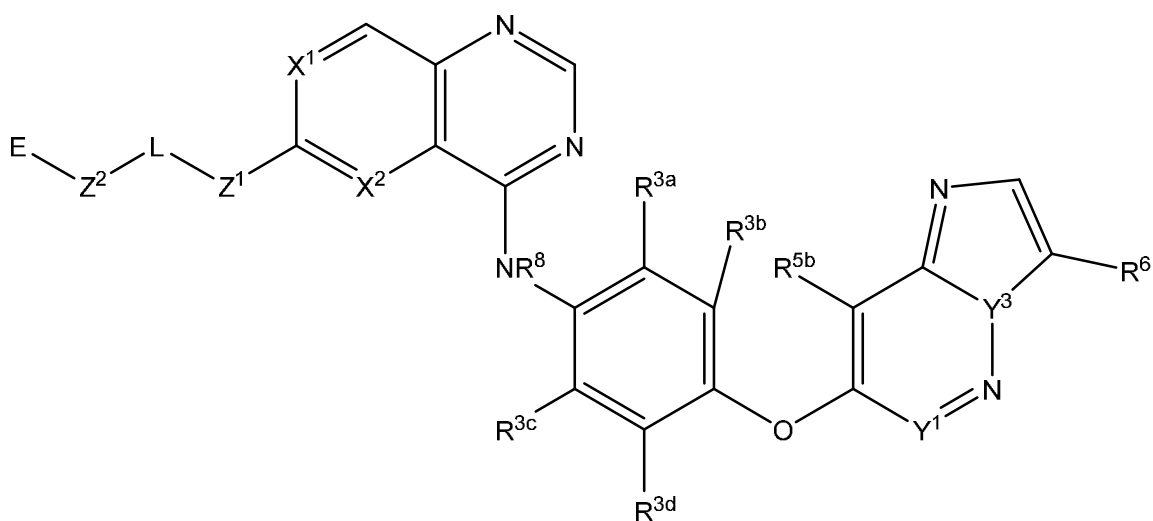
(IB)

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IC):



(IC)

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (ID):



(ID)

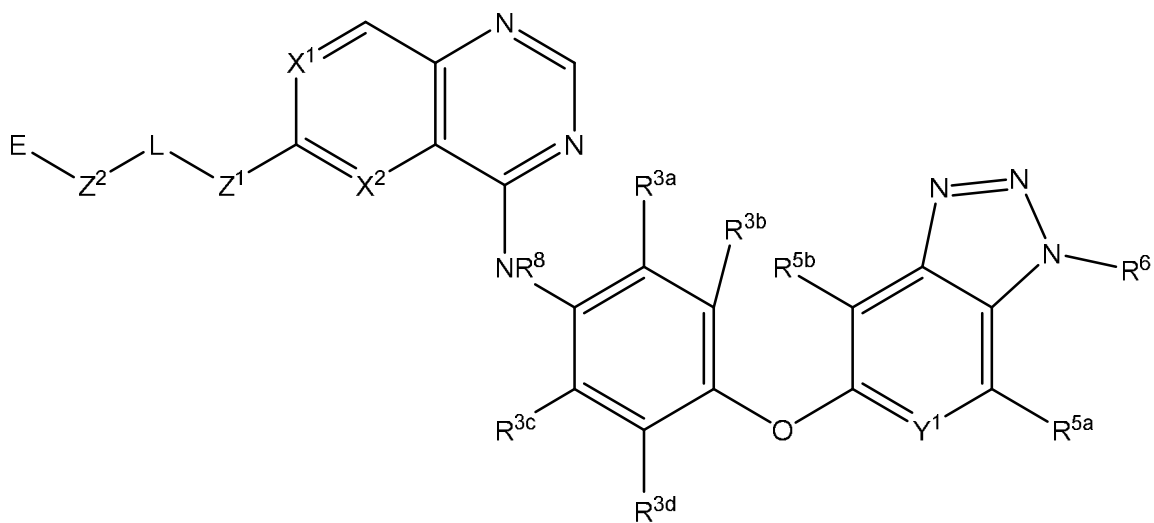
5

En una modalidad, Y^5 es CR^7 , O o NR^7 . En algunas modalidades, Y^5 es CR^7 . En algunas modalidades, Y^5 es O. Y^5 es NR^7 .

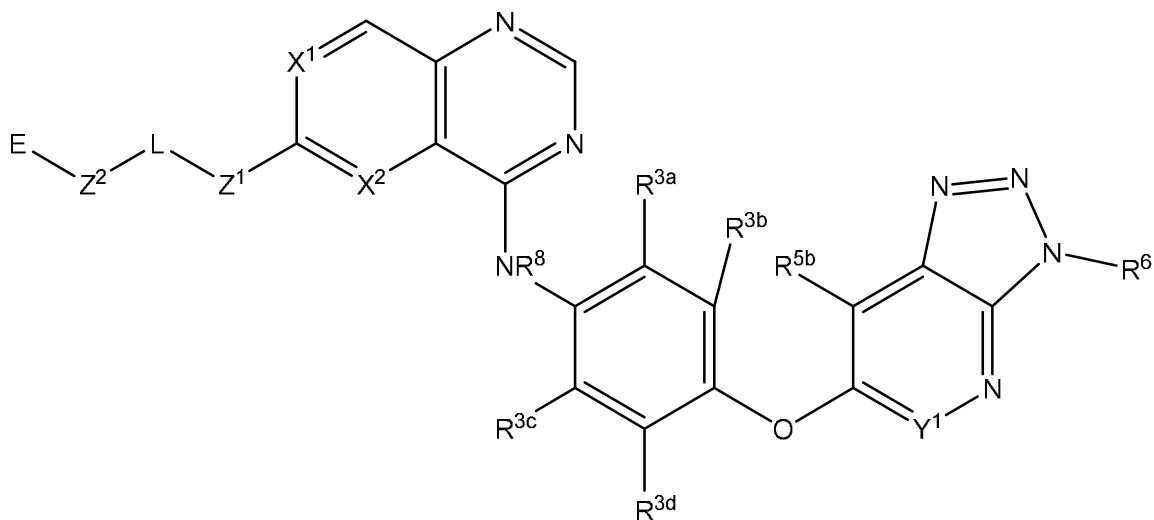
En una modalidad, Y^3 es C o N. En algunas modalidades, Y^3 es C. En algunas modalidades, Y^3 es N.

10 En una modalidad, Y^5 es N e Y^3 es C.

En una modalidad, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras de la Fórmula (IA-1)-(IB-1):

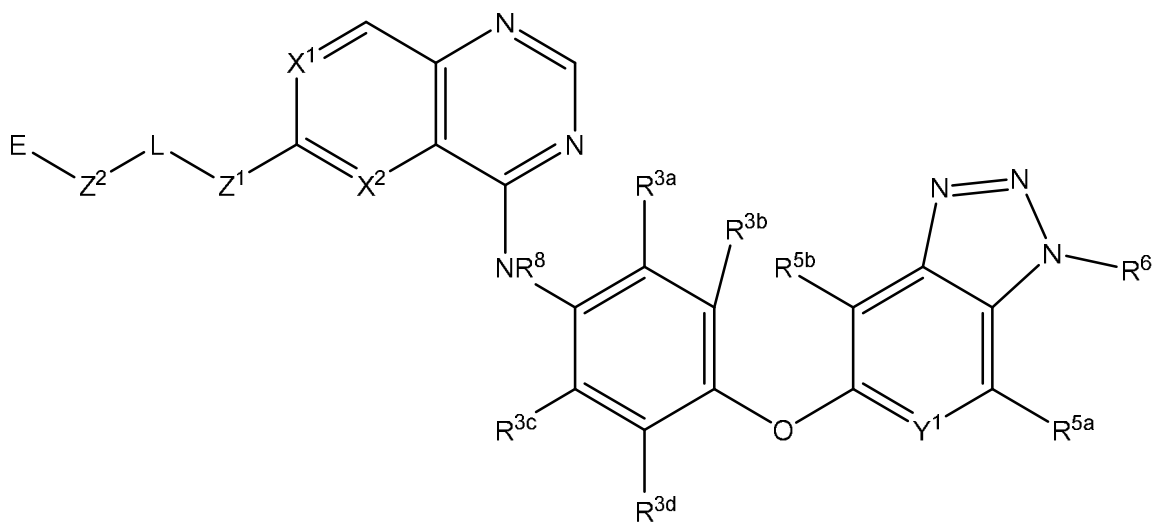


(IA-1)



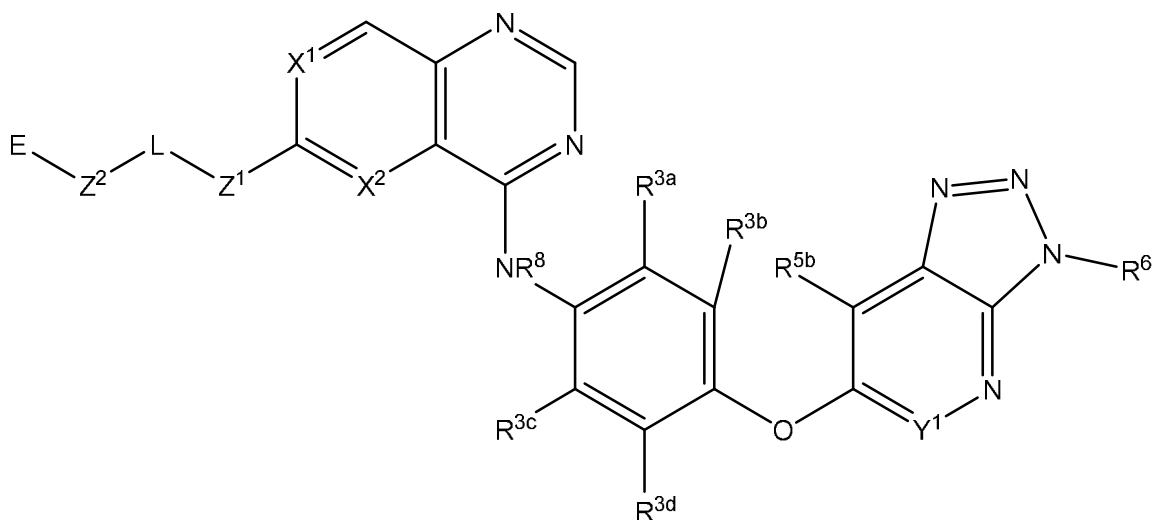
(IB-1)

- 5 o un estereoisómero del compuesto, tautómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de (IA-1):



(IA-1)

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de (IB-1):

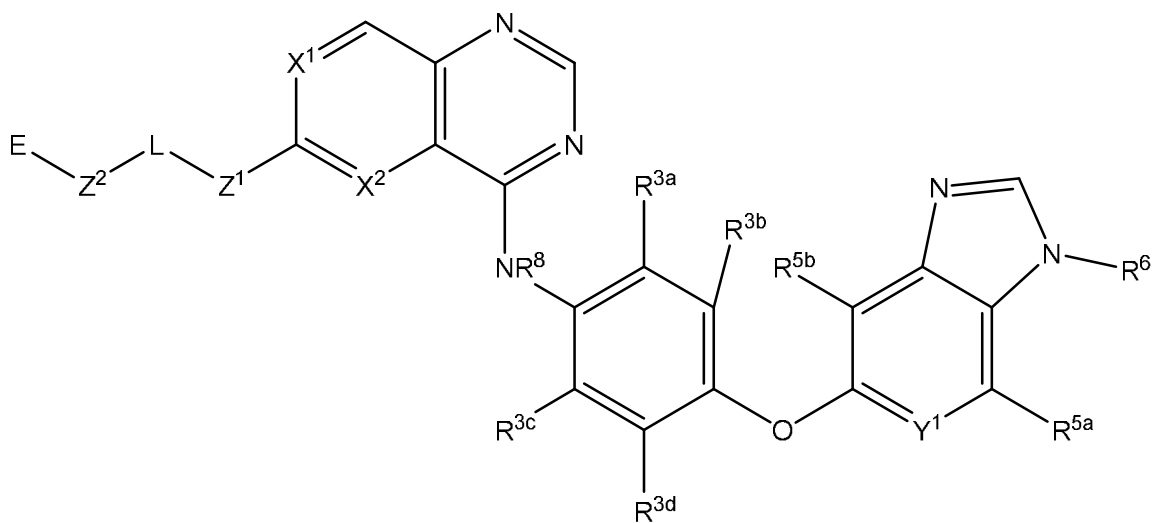


(IB-1)

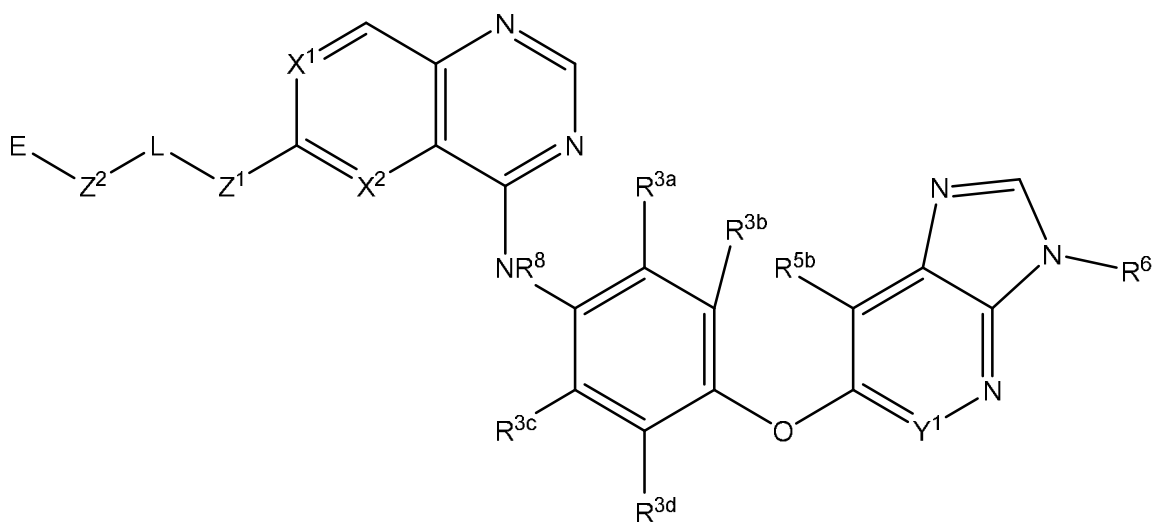
5

En una modalidad, Y^5 es CR^7 e Y^3 es C, y R^7 es H.

En una modalidad, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras de la Fórmula (IA-2)-(IB-2):

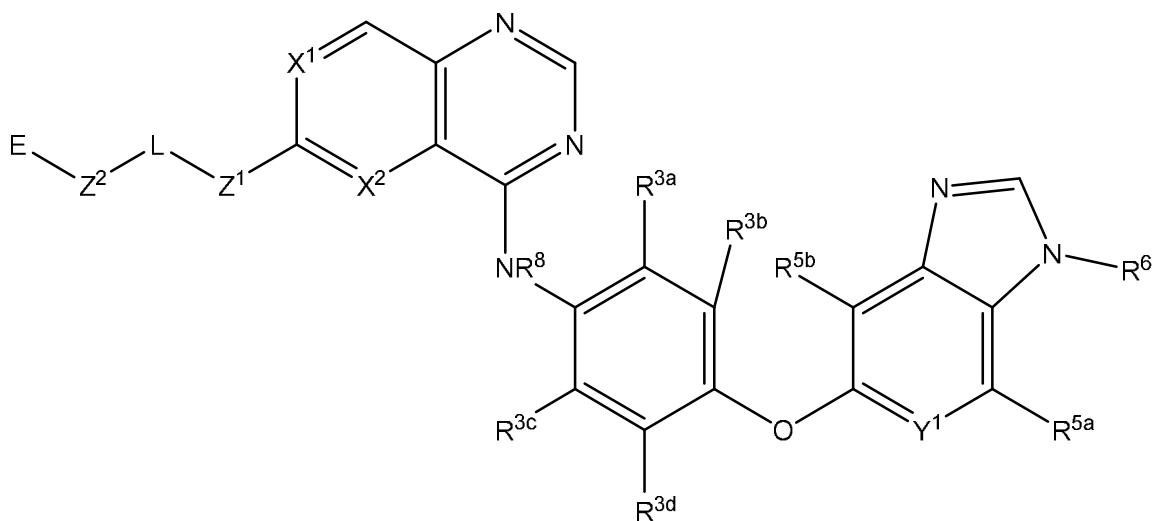


(IA-2)



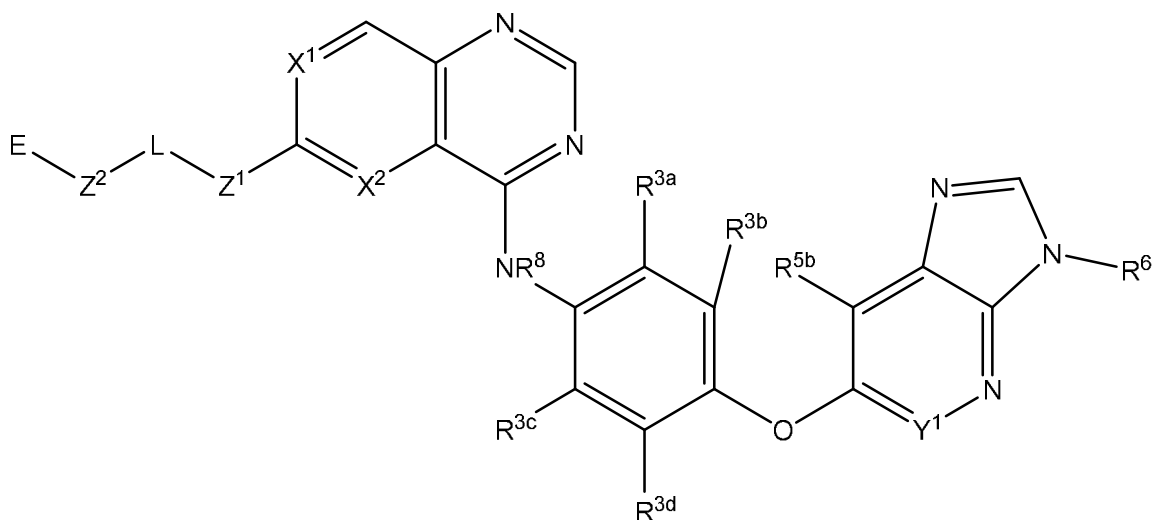
(IB-2)

- 5 o un estereoisómero del compuesto, tautómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de (IA-2):



(IA-2)

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de (IB-2):



(IB-2)

5

En una modalidad, R^6 es H, alquilo C_1-C_3 , deuteroalquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 . En algunas modalidades, R^6 es H. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_1-C_3 . En algunas modalidades, R^6 es deuteroalquilo C_1-C_3 . En algunas modalidades, R^6 es haloalquilo C_1-C_3 . En algunas modalidades, R^6 es haloalquilo C_1 . En algunas ciertas modalidades más, R^6 es CHF_2 o CF_3 . En algunas modalidades, R^6 es CHF_2 . En algunas modalidades, R^6 es CF_3 .

10

En una modalidad, R^6 de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) es haloalquilo C_1-C_3 . En algunas modalidades, R^6 de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) es haloalquilo C_1 . En ciertas modalidades, R^6 de las estructuras de (I), (IA)-(ID),

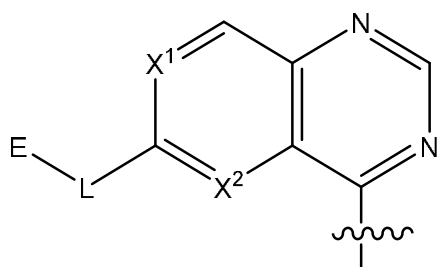
(IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) es CHF_2 o CF_3 . En ciertas modalidades, R^6 de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) es CHF_2 . En ciertas modalidades, R^6 de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) es CF_3 .

En una modalidad, R^6 de las estructuras de (IA-1), (IA-2) o (IB-2) es haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. En algunas modalidades, R^6 de las estructuras de (IA-1), (IA-2) o (IB-2) es haloalquilo C_1 . En ciertas modalidades, R^6 de las estructuras de (IA-1), (IA-2) o (IB-2) es CHF_2 o CF_3 . En ciertas modalidades, R^6 de las estructuras de (IA-1), (IA-2) o (IB-2) es CHF_2 . En ciertas modalidades, R^6 de las estructuras de (IA-1), (IA-2) o (IB-2) es CF_3 .

En una modalidad, Z^1 es $-\text{NR}^9-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o un enlace directo. En algunas modalidades, Z^1 es $-\text{NR}^9-$. En algunas modalidades, Z^1 es $-\text{O}-$. En algunas modalidades, Z^1 es $-\text{S}-$. En algunas modalidades, Z^1 es un enlace directo.

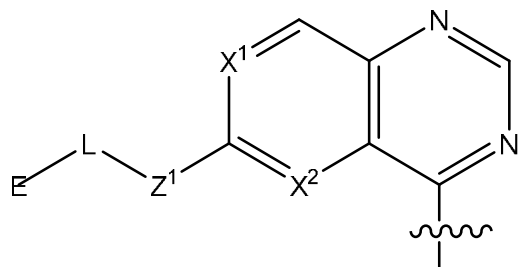
En una modalidad, Z^2 es $-\text{NR}^9-$, o un enlace directo. En algunas modalidades, Z^2 es $-\text{NR}^9-$. En algunas modalidades, Z^2 es un enlace directo.

En una modalidad, Z^1 y Z^2 son cada uno un enlace directo. En este sentido, el compuesto tiene la siguiente estructura:



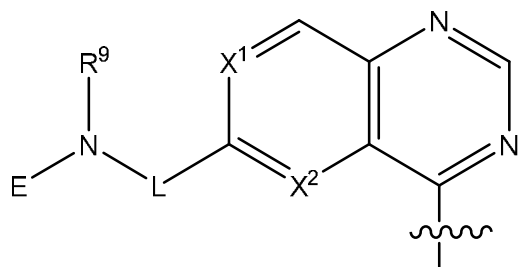
en donde el $\sim$ representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

En una modalidad, Z^1 es $-\text{NR}^9-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, y Z^2 es un enlace directo. En este sentido, el compuesto tiene la siguiente estructura:



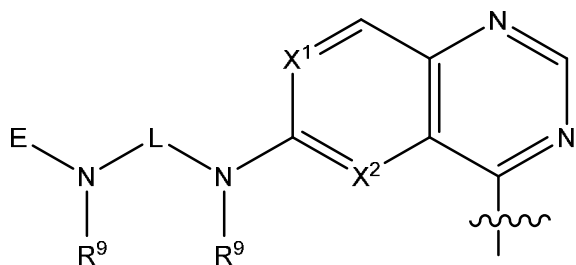
en donde el $\sim$ representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

En una modalidad, Z^1 es un enlace directo y Z^2 es $-NR^9$ -. En este sentido, el compuesto tiene la siguiente estructura:



5 en donde el $\sim$ representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

En una modalidad, Z^1 y Z^2 son cada uno $-NR^9$ -. En este sentido, el compuesto tiene la siguiente estructura:



10 en donde el $\sim$ representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

En una modalidad, R^8 y R^9 son cada uno independientemente H o alquilo C_1 - C_3 . En una modalidad, R^8 es H o alquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^8 es H. En algunas modalidades, R^8 es alquilo C_1 - C_3 . En una modalidad, R^9 es H o alquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^9 es H. En algunas modalidades, R^9 es alquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^9 es H o alquilo C_1 .
15 En ciertas modalidades, R^9 es H o CH_3 . En algunas modalidades, R^9 es H. En algunas modalidades, R^9 es CH_3 .

En una modalidad, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 o heteroalquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1 ,
20 haloalquilo C_1 - C_2 o heteroalquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^7 son cada uno independientemente H, F, Cl, CH_3 , CH_2CF_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2OCH_3 , CD_3 , $OCHF_2$, OCF_3 u OCH_3 .

En una modalidad, R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, F, CH_3 u OCH_3 . En algunas

modalidades, R^1 es H, F, CH_3 u OCH_3 . En algunas modalidades, R^1 es H. En algunas modalidades, R^1 F. En algunas modalidades, R^1 es CH_3 . En algunas modalidades, R^1 es OCH_3 . En algunas modalidades, R^2 es H, F, CH_3 u OCH_3 . En algunas modalidades, R^2 es H. En algunas modalidades, R^2 es F. En algunas modalidades, R^2 es CH_3 . En algunas modalidades, R^2 es OCH_3 .

En una modalidad, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente H, CH_3 , OCH_3 , CH_2OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , F o Cl. En algunas modalidades, R^{3a} es H, CH_3 , OCH_3 , CH_2OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , F o Cl. En algunas modalidades, R^{3a} es H. En algunas modalidades, R^{3a} es CH_3 . En algunas modalidades, R^{3a} es OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3a} es CH_2OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3a} es $OCHF_2$. En algunas modalidades, R^{3a} es OCF_3 . En algunas modalidades, R^{3a} es F. En algunas modalidades, R^{3a} es Cl. En algunas modalidades, R^{3b} es H. En algunas modalidades, R^{3b} es CH_3 . En algunas modalidades, R^{3b} es OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3b} es CH_2OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3b} es $OCHF_2$. En algunas modalidades, R^{3b} es OCF_3 . En algunas modalidades, R^{3b} es F. En algunas modalidades, R^{3b} es Cl. En algunas modalidades, R^{3c} es H. En algunas modalidades, R^{3c} es CH_3 . En algunas modalidades, R^{3c} es OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3c} es CH_2OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3c} es $OCHF_2$. En algunas modalidades, R^{3c} es OCF_3 . En algunas modalidades, R^{3c} es F. En algunas modalidades, R^{3c} es Cl. En algunas modalidades, R^{3d} es H. En algunas modalidades, R^{3d} es CH_3 . En algunas modalidades, R^{3d} es OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3d} es CH_2OCH_3 . En algunas modalidades, R^{3d} es $OCHF_2$. En algunas modalidades, R^{3d} es OCF_3 . En algunas modalidades, R^{3d} es F. En algunas modalidades, R^{3d} es Cl.

En una modalidad, R^4 es H, F, CH_3 , CH_2OCH_3 o CH_2CF_3 . En algunas modalidades, R^4 es H. En algunas modalidades, R^4 es F. En algunas modalidades, R^4 es CH_3 . En algunas modalidades, R^4 es CH_2OCH_3 . En algunas modalidades, R^4 es CH_2CF_3 .

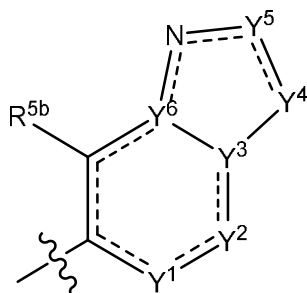
En una modalidad, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, CH_3 , F u OCH_3 . En algunas modalidades, R^{5a} es H, F, CH_3 u OCH_3 . En algunas modalidades, R^{5a} es H. En algunas modalidades, R^{5a} es CH_3 . En algunas modalidades, R^{5a} es F. En algunas modalidades, R^{5a} es OCH_3 . En algunas modalidades, R^{5b} es H, F, CH_3 u OCH_3 . En algunas modalidades, R^{5b} es H. En algunas modalidades, R^{5b} es CH_3 . En algunas modalidades, R^{5b} es F. En algunas modalidades, R^{5b} es OCH_3 .

En una modalidad, R^7 es H o alquilo C_1 . En algunas modalidades, R^7 es H. En algunas

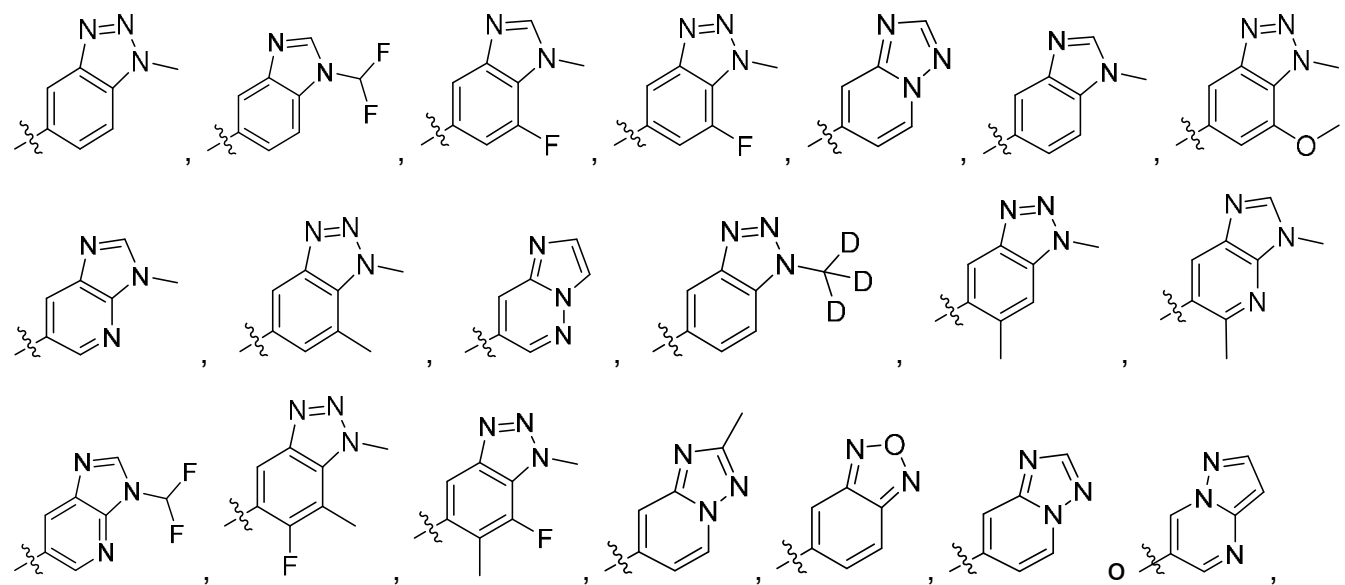
modalidades, R^7 es alquilo C_1 . En algunas modalidades, R^7 es H o CH_3 . En algunas modalidades, R^7 es CH_3 .

En una modalidad, R^8 es H o alquilo C_1 . En algunas modalidades, R^8 es H. En algunas modalidades, R^8 es alquilo C_1 . En algunas modalidades, R^8 es H o CH_3 . En algunas

5 modalidades, R^8 es CH_3 .



En una modalidad, del compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



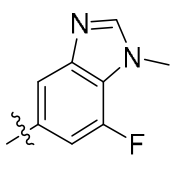
10

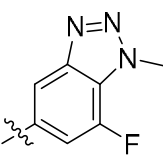
en donde el representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-

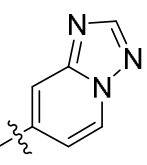
1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2),

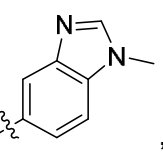
(IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2),

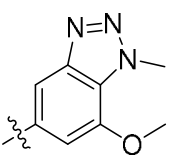
representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-

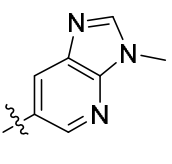
2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas

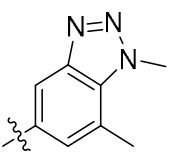
modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades,

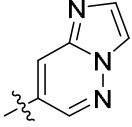
el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto

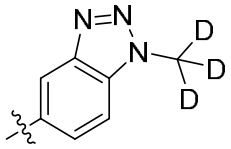
tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene

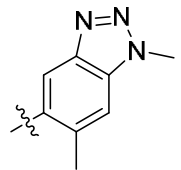
, en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene

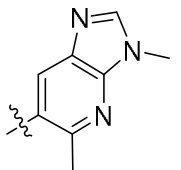
, en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene

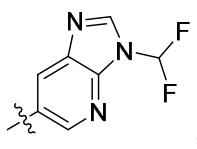
, en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I),

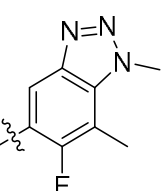
(IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-

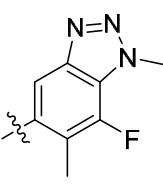
1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1),

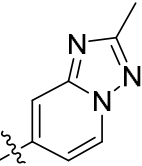
5 (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-

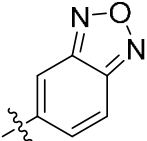
1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-

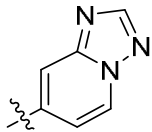
2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En

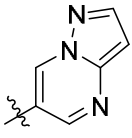
10 algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas

modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades,

el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto

tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene

5 , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I),

(IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). En algunas modalidades, el compuesto tiene , en donde el  representa la conexión con el resto de las estructuras de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

En una modalidad, L es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, un
10 heterobicíclico fusionado, un heterobicíclico puenteado, un heteroespirocíclico o un enlace directo. En algunas modalidades, L es alquilo C₁-C₄. En algunas modalidades, L es cicloalquilo C₃-C₈. En algunas modalidades, L es heterocicloalquilo C₃-C₈. En algunas modalidades, L es un heterobicíclico fusionado. En algunas modalidades, L es un heterobicíclico puenteado. En algunas modalidades, L es un heteroespirocíclico. En algunas modalidades, L es un enlace
15 directo.

En una modalidad, el heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterobicíclico fusionado, el heterobicíclico puenteado y el heteroespirocíclico de L tienen 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el heterobicíclico fusionado de L tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas
20 modalidades, el heterobicíclico puenteado de L tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

En una modalidad, el heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterobicíclico fusionado, el heterobicíclico

punteado y el heteroespirocíclico de L tienen 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el heterobícíclico punteado de L tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas

5 modalidades, el heteroespirocíclico de L tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

En una modalidad, el heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterobícíclico fusionado, el heterobícíclico punteado y el heteroespirocíclico de L son heterociclos insaturados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es un heterociclo insaturado. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es un heterociclo insaturado. En algunas modalidades, el

10 heterobícíclico punteado de L es un heterociclo insaturado. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es un heterociclo insaturado.

En una modalidad, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,2-diazinano, 1,3-diazinano, 1,4-diazinano, azapano, diazepano o azocano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es azetidina. En algunas

15 modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es pirrolidina. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es imidazolidina. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es pirazolidina. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es piperidina. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es 1,2-diazinano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es 1,3-diazinano. En algunas

20 modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es 1,4-diazinano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es azapano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es diazepano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ de L es azocano.

En una modalidad, el heterobícíclico fusionado de L es 3-azabíciclo[3.1.0]heptano, 2,5-diazabíciclo[4.2.0]octano, octahidropirrólo[3.4.c]pirrólo, octahidropirrólo[3.4.b]pirrólo, octahidro-1H-pirrólo[3.4.c]piridina, decahidro-2,6-naftiridina, 2,5-diazabíciclo[4.1.0]heptano, 3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptano o 3,6-diazabíciclo[3.1.0]hexano. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es 3-azabíciclo[3.1.0]heptano. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es 2,5-diazabíciclo[4.2.0]octano. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es octahidropirrólo[3.4.c]pirrólo. En algunas modalidades, el

25 1H-pirrólo[3.4.c]piridina, decahidro-2,6-naftiridina, 2,5-diazabíciclo[4.1.0]heptano, 3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptano o 3,6-diazabíciclo[3.1.0]hexano. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es 3-azabíciclo[3.1.0]heptano. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es 2,5-diazabíciclo[4.2.0]octano. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es octahidropirrólo[3.4.c]pirrólo. En algunas modalidades, el

30 heterobícíclico fusionado de L es octahidro-1H-pirrólo[3.4.c]piridina. En algunas modalidades, el heterobícíclico fusionado de L es decahidro-2,6-naftiridina. En algunas modalidades, el

heterobíciclico fusionado de L es 2,5-diazabíciclo[4.1.0]heptano. En algunas modalidades, el heterobíciclico fusionado de L es 3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptano. En algunas modalidades, el heterobíciclico fusionado de L es 3,6-diazabíciclo[3.1.0]hexano. En algunas modalidades, el heterobíciclico fusionado de L es octahidropirrólo[3.4.b]pirrólo.

- 5 En una modalidad, el heterobíciclico puenteado de L es 3,8-diazabíciclo[3.2.1]octano, 2,5-diazabíciclo[2.2.2]octano, 8-azabíciclo[3.2.1]octano, 3-azabíciclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabíciclo[3.2.1]octano, 9-azabíciclo[3.3.1]nonano, 3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]nonano, 3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]non-6-eno, 9-azabíciclo[3.3.1]non-2-eno, 8-azabíciclo[3.2.1]oct-2-eno o 3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 3,8-diazabíciclo[3.2.1]octano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 2,5-diazabíciclo[2.2.2]octano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 8-azabíciclo[3.2.1]octano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 3-azabíciclo[3.2.1]octano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 3,6-diazabíciclo[3.2.1]octano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 9-azabíciclo[3.3.1]nonano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]nonano. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]non-6-eno. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 9-azabíciclo[3.3.1]non-2-eno. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 8-azabíciclo[3.2.1]oct-2-eno. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L es 3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptano.
- 10
- 15
- 20

- En una modalidad, el heteroespirocíclico de L es 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 1,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-azaspiro[3.3]heptano, 1,6-diazaspiro[3.4]octano, 2,6-diazaspiro[3.4]octano, 2,7-diazaspiro[3.5]nonano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano, 3,9-diazaspiro[5.5]undecano, 4,8-diazaspiro[2.5]octano, 5,9-diazaspiro[3.5]nonano, 6,10-diazaspiro[4.5]decano o 1,5-diazaspiro[5.5]undecano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 2,6-diazaspiro[3.3]heptano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 1,6-diazaspiro[3.3]heptano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 2-azaspiro[3.3]heptano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 1,6-diazaspiro[3.4]octano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 2,6-diazaspiro[3.4]octano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 2,7-diazaspiro[3.5]nonano. En algunas modalidades, el
- 25
- 30

heteroespirocíclico de L es 2,8-diazaspiro[4.5]decano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 3,9-diazaspiro[5.5]undecano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 4,8-diazaspiro[2.5]octano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 5,9-diazaspiro[3.5]nonano. En algunas modalidades, el

5 heteroespirocíclico de L es 6,10-diazaspiro[4.5]decano. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L es 1,5-diazaspiro[5.5]undecano.

En una modalidad, el heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterobicíclico fusionado, el heterobicíclico puenteado y el heteroespirocíclico de L están sustituidos además con deuterio, halo, alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterobicíclico fusionado, el heterobicíclico puenteado y el heteroespirocíclico de L están sustituidos además con deuterio, halo, alquilo C₁-C₃ o heteroalquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, el

10 heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterobicíclico fusionado, el heterobicíclico puenteado y el heteroespirocíclico de L están sustituidos además con -D, -F, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -

CH₂CHF₂, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃,  o -CH₂CCN.

15 En una modalidad, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -D, -F, -CH₃, -CF₃, -

CHF₂, -CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃,  o -CH₂CCN. En

algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -D. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -F. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₃. En algunas

20 modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CF₃. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CHF₂. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₂F. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₂CHF₂. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₂CH₃. En algunas

25 modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH(CH₃)₂. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₂OH. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₂OCH₃. En algunas

modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con  . En algunas modalidades, el heterocicloalquilo C₃-C₈ está sustituido además con -CH₂CCN.

En una modalidad, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -D, -F, -CH₃, -CF₃, -

CHF₂, -CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃,  o -CH₂CCN. En

algunas modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -D. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -F. En algunas

5 modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CF₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CHF₂. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₂F. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₂CHF₂. En algunas

10 modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₂CH₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH(CH₃)₂. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₂OH. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₂OCH₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con . En algunas

15 modalidades, el heterobíciclico fusionado está sustituido además con -CH₂CCN.

En una modalidad, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -D, -F, -CH₃, -CF₃,

-CHF₂, -CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃,  o -CH₂CCN. En

algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -D. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -F. En algunas

20 modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CF₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CHF₂. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH₂F. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH₂CHF₂. En algunas

25 modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH₂CH₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH(CH₃)₂. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH₂OH. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con -CH₂OCH₃. En algunas

modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con . En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{CCN}$.

En una modalidad, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{D}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$,

$-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,  o $-\text{CH}_2\text{CCN}$. En algunas

- 5 modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{D}$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{F}$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_3$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CF}_3$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CHF}_2$. En algunas modalidades, el
- 10 heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{F}$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{OH}$. En algunas modalidades, el
- 15 heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En algunas modalidades, el

heteroespirocíclico está sustituido además con . En algunas modalidades, el heteroespirocíclico está sustituido además con $-\text{CH}_2\text{CCN}$.

En una modalidad, el heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, el heterobíciclico fusionado, el heterobíciclico puenteado y el heteroespirocíclico de L están mono-, di-, tri-, tetra-, penta- u octa-sustituidos.

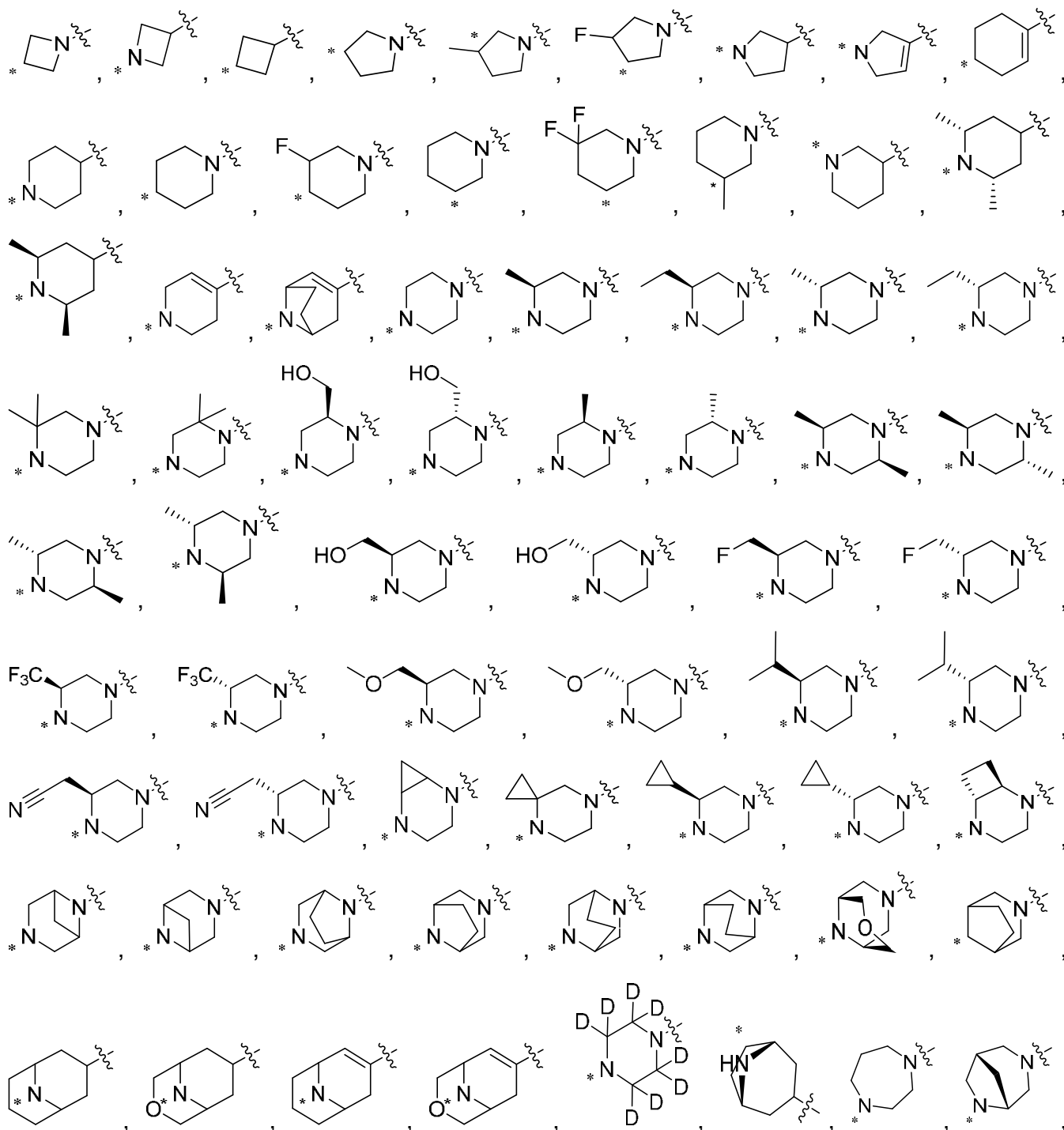
- 20 En algunas modalidades, el heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ de L está mono-, di-, tri-, tetra-, penta- u octasustituido. En algunas modalidades, el heterobíciclico fusionado de L está mono-, di-, tri-, tetra-, penta- u octa-sustituido. En algunas modalidades, el heterobíciclico puenteado de L está mono-, di-, tri-, tetra-, penta- u octa-sustituido. En algunas modalidades, el heteroespirocíclico de L está mono-, di-, tri-, tetra-, penta- u octa-sustituido.

- 25 En una modalidad, L es alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_5$. En algunas modalidades, L es alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$. En algunas modalidades, L es cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_5$. En algunas modalidades, el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de L es $-(\text{CH}_2)_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$. En algunas modalidades, el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de L es $-(\text{CH}_2)_2-$. En algunas modalidades, el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de L es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

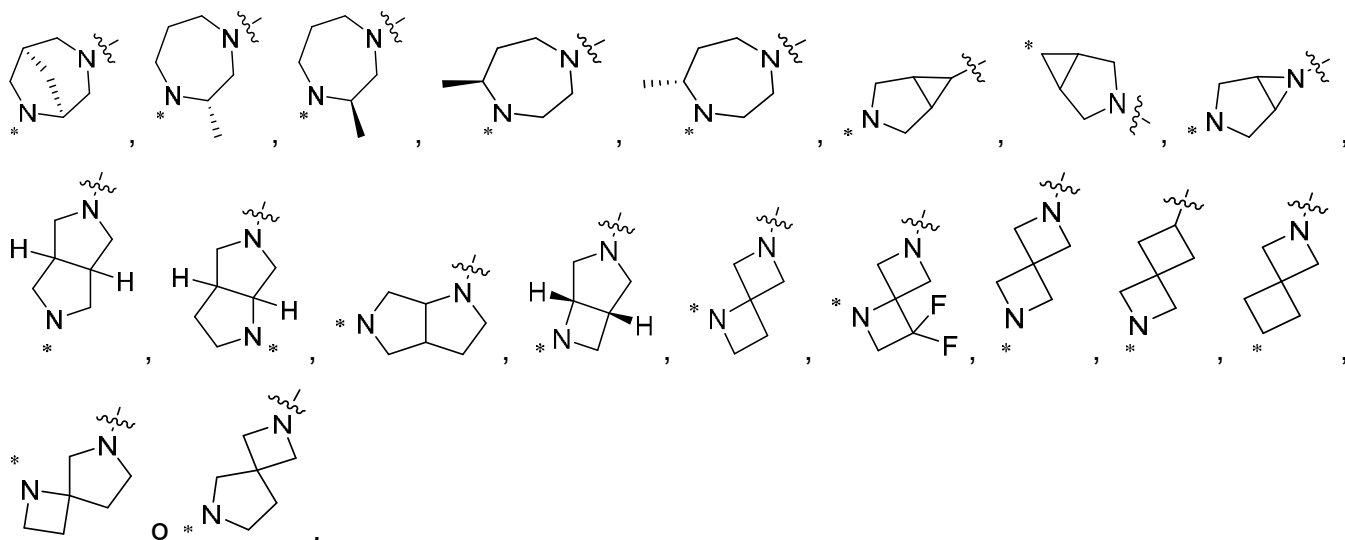
En una modalidad, el cicloalquilo C₃-C₈ de L es , en donde * indica una ubicación de un enlace a Z².

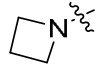
En una modalidad, L tiene una de las siguientes estructuras:

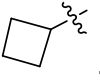
5

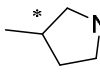


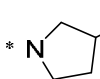
10

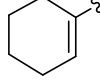


en donde * indica la ubicación de un enlace a Z^2 . En algunas modalidades, L es . En

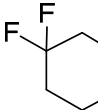
5 algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

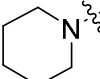
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

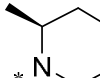
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades,

L es . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es

10 . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es .

En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

5 modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

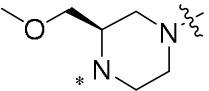
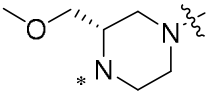
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

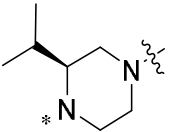
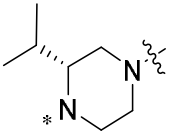
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

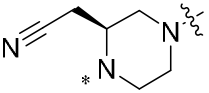
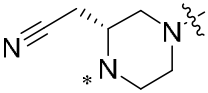
10 modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

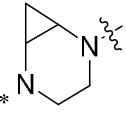
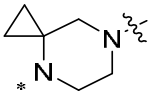
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

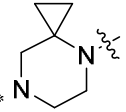
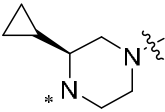
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

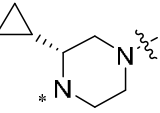
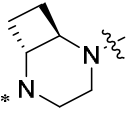
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

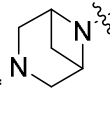
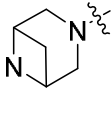
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

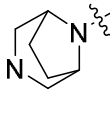
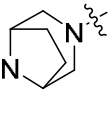
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

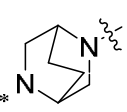
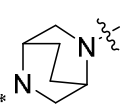
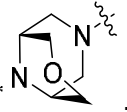
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

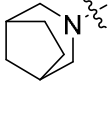
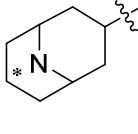
5 modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

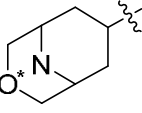
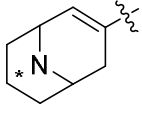
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

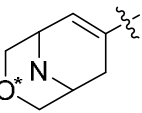
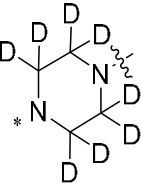
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas modalidades,

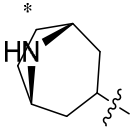
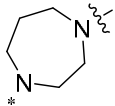
L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es

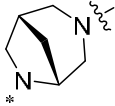
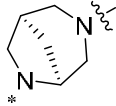
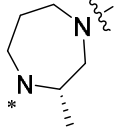
 . En algunas modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  .

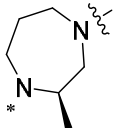
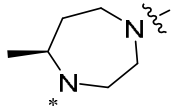
10 En algunas modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

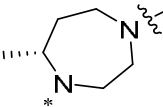
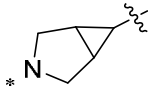
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

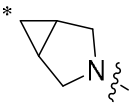
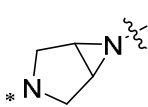
modalidades, L es  . En algunas modalidades, L es  . En algunas

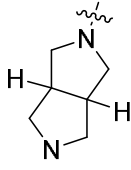
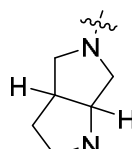
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades,

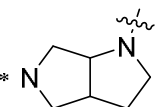
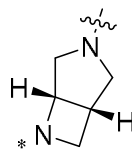
L es . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es .

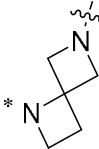
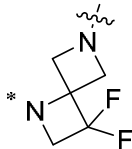
En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

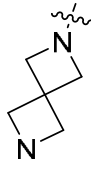
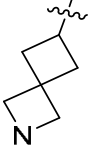
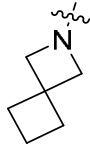
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

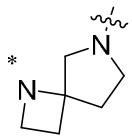
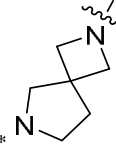
5 modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas

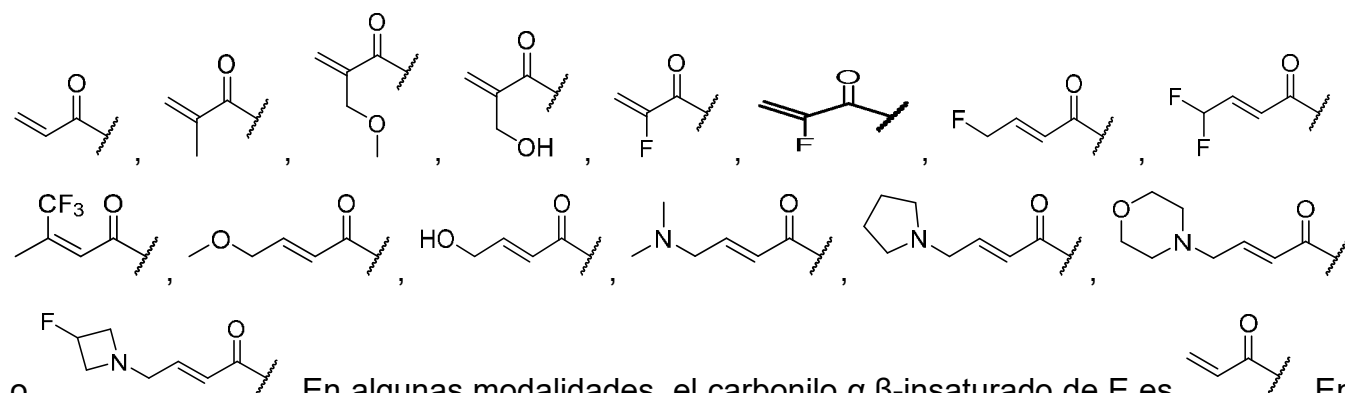
modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades,

L es . En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es . En

10 algunas modalidades, L es . En algunas modalidades, L es .

En una modalidad, E es carbonilo α,β -insaturado o carbonilo conjugado con alquino C₂-C₄. En algunas modalidades, E es carbonilo α,β -insaturado. En algunas modalidades, E es carbonilo conjugado con alquino C₂-C₄. En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado o el carbonilo conjugado con alquino C₂-C₄ de E está sustituido además con halo, alquilo C₁-C₃, alquilhalo C₁-C₃, heteroalquilo C₁-C₆, $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo C₃-C₇ o una combinación de estos, en donde n es un número entero entre 1-3.

En una modalidad, el carbonilo α,β -insaturado de E tiene una de las siguientes estructuras:



o . En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En

algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas modalidades, el

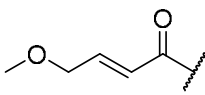
carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado

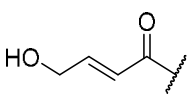
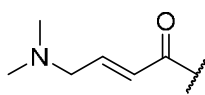
de E es . En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En

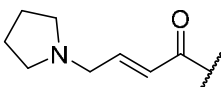
algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas

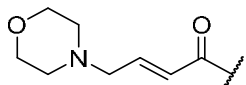
modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas modalidades, el

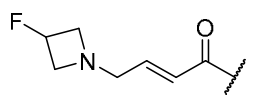
carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas modalidades, el carbonilo α,β -

insaturado de E es . En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E

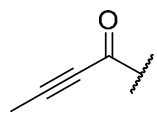
es . En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es .

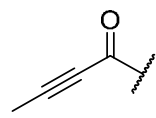
En algunas modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas

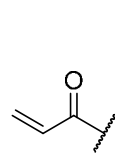
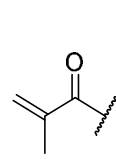
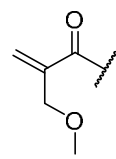
modalidades, el carbonilo α,β -insaturado de E es . En algunas modalidades,

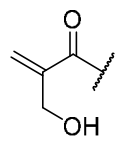
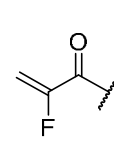
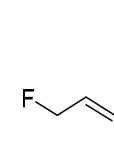
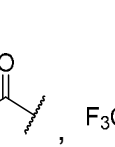
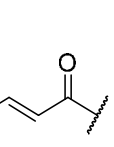
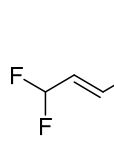
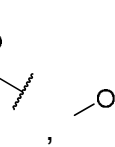
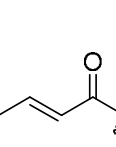
5 el carbonilo α,β -insaturado de E es .

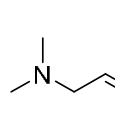
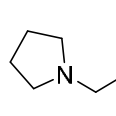
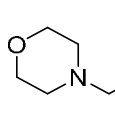
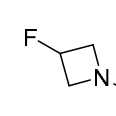
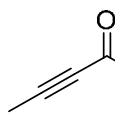
En una modalidad, el carbonilo conjugado con alquino C_2-C_4 es carbonilo conjugado con alquino C_2 o carbonilo conjugado con alquino C_3 . En algunas modalidades, el carbonilo conjugado con alquino C_2-C_4 es carbonilo conjugado con alquilo C_2 . En algunas modalidades, el carbonilo conjugado con alquino C_2-C_4 es carbonilo conjugado con alquilo C_3 . En ciertas modalidades, el

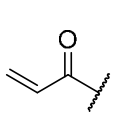
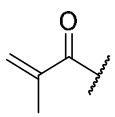
10 carbonilo conjugado con alquino C_2-C_4 tiene la siguiente estructura: . En algunas

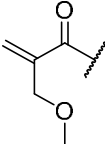
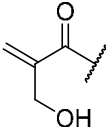
modalidades, el carbonilo conjugado con alquino C_2-C_4 es .

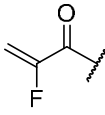
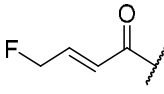
En una modalidad, E tiene una de las siguientes estructuras: , , ,

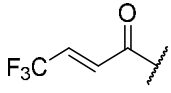
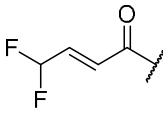
, , , , , , , ,

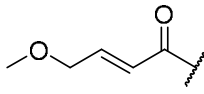
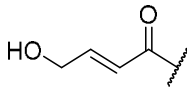
, , ,  o . En

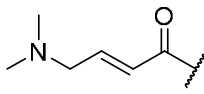
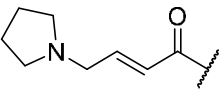
15 algunas modalidades, E es . En algunas modalidades, E es . En algunas

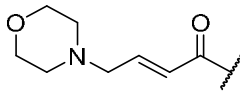
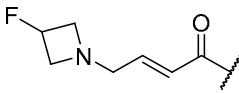
modalidades, E es  . En algunas modalidades, E es  . En algunas modalidades,

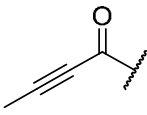
E es  . En algunas modalidades, E es  . En algunas modalidades, E es

 . En algunas modalidades, E es  . En algunas modalidades, E es

 . En algunas modalidades, E es  . En algunas modalidades, E es

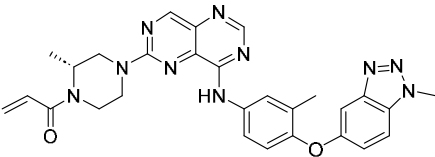
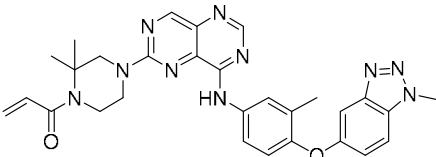
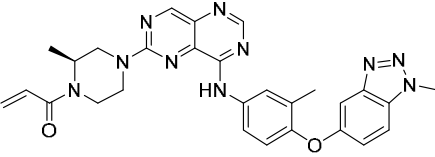
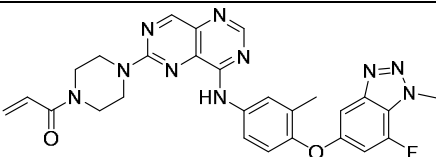
5  . En algunas modalidades, E es  . En algunas modalidades, E es

 . En algunas modalidades, E es  . En algunas modalidades,

E es  .

10 En una modalidad, el compuesto de la fórmula de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) tiene una de las siguientes estructuras que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Lista de compuestos de (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2)

ID del comp.	Estructura	ID del comp.	Estructura
1		3	
2		4	

ID del comp.	Estructura
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

ID del comp.	Estructura
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

ID del comp.	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

ID del comp.	Estructura
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

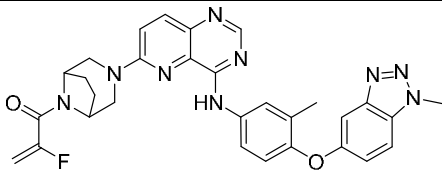
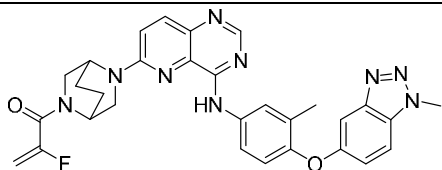
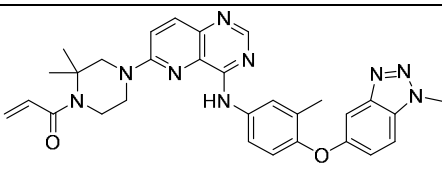
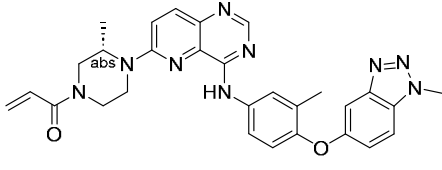
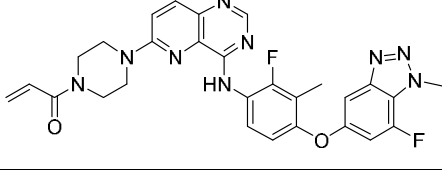
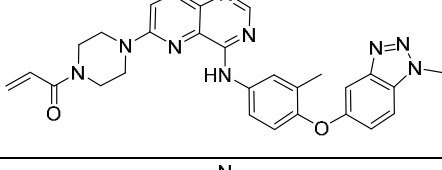
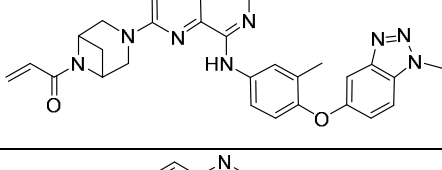
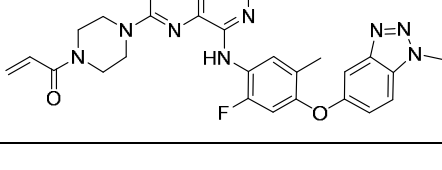
ID del comp.	Estructura
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

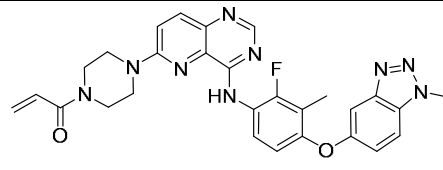
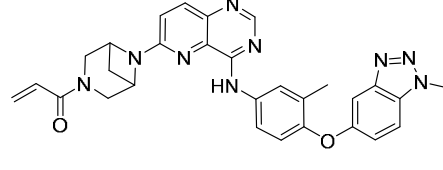
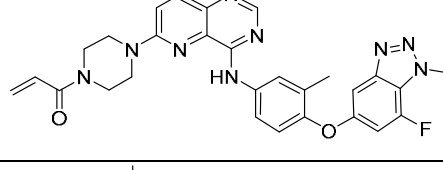
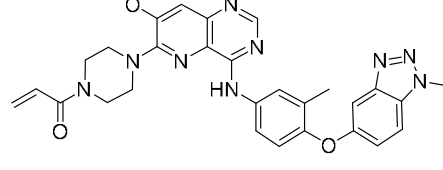
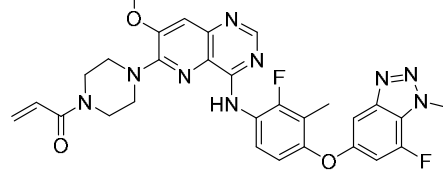
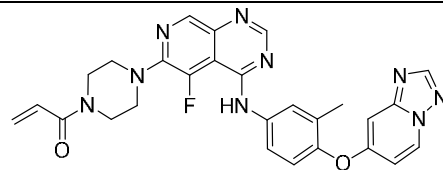
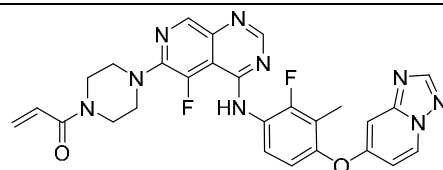
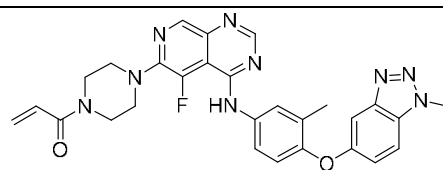
ID del comp.	Estructura
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

ID del comp.	Estructura
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

ID del comp.	Estructura
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

ID del comp.	Estructura	ID del comp.	Estructura
71		79	
72		80	
73		81	
74		82	
75		83	
76		84	
77		85	
78		86	

ID del comp.	Estructura
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

ID del comp.	Estructura
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

ID del comp.	Estructura
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

ID del comp.	Estructura
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

ID del comp.	Estructura
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

ID del comp.	Estructura
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

ID del comp.	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

ID del comp.	Estructura
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

ID del comp.	Estructura
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

ID del comp.	Estructura
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

ID del comp.	Estructura
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

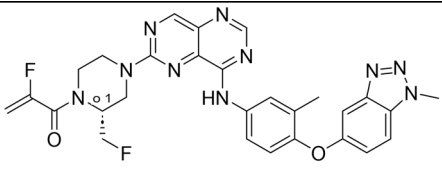
ID del comp.	Estructura
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

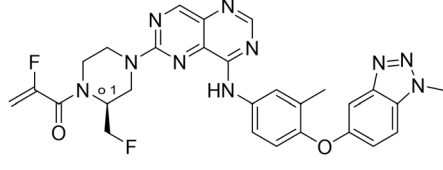
ID del comp.	Estructura
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

ID del comp.	Estructura
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

ID del comp.	Estructura
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

ID del comp.	Estructura
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

ID del comp.	Estructura
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	

ID del comp.	Estructura
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	

ID del comp.	Estructura
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	

ID del comp.	Estructura
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	

ID del comp.	Estructura
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	

ID del comp.	Estructura
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	

ID del comp.	Estructura
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	

ID del comp.	Estructura
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

ID del comp.	Estructura
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

ID del comp.	Estructura
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	

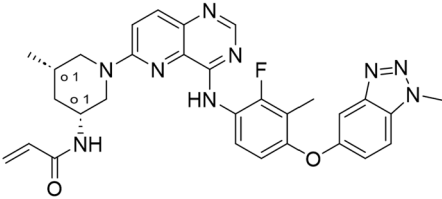
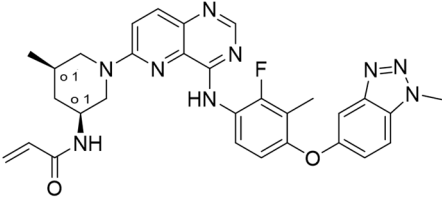
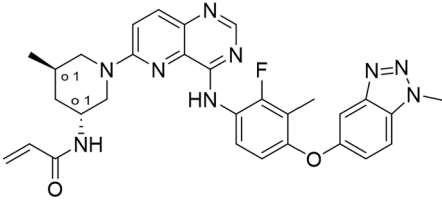
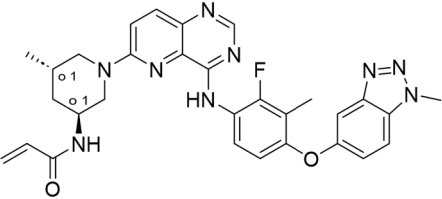
ID del comp.	Estructura	ID del comp.	Estructura
289		296	
290		297	
291		298	
292		299	
293		300	
294		301	
295		302	

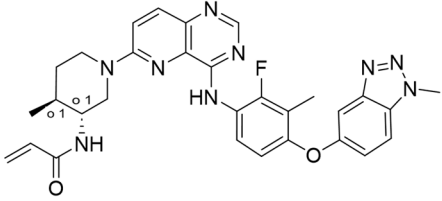
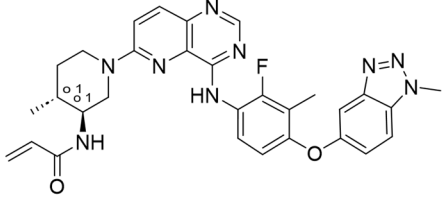
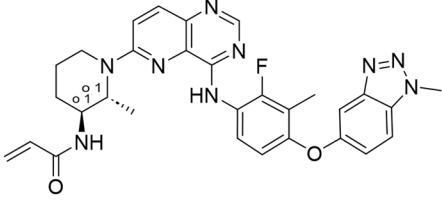
ID del comp.	Estructura
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	

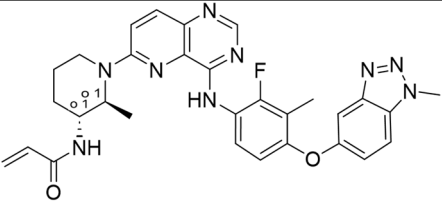
ID del comp.	Estructura
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	

ID del comp.	Estructura
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	

ID del comp.	Estructura
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	

ID del comp.	Estructura
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

ID del comp.	Estructura
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

ID del comp.	Estructura
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	

ID del comp.	Estructura
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	

ID del comp.	Estructura
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

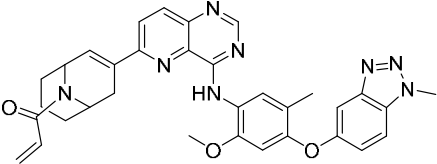
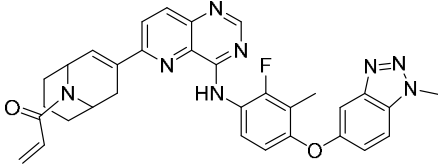
ID del comp.	Estructura
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	

ID del comp.	Estructura
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

ID del comp.	Estructura
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	

ID del comp.	Estructura
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

ID del comp.	Estructura
405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	
412	

ID del comp.	Estructura	ID del comp.	Estructura
413		414	

Como se puede apreciar, los compuestos descritos en la presente permiten el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades sin la necesidad de química exótica o reactivos o técnicas de fabricación especializadas.

III Composiciones farmacéuticas

Otras modalidades se dirigen a composiciones farmacéuticas. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende uno (o más) de los compuestos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras modalidades, la composición farmacéutica se formula para inyección. En aún más modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se describe en la presente y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente anticancerígeno). A continuación, se describen ejemplos no limitantes de dichos agentes terapéuticos adicionales.

Las vías de administración adecuadas incluyen, entre otras, la administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, óptica, nasal y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En ciertas modalidades, un compuesto como se describe en la presente se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o una formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o

mediante inyección intramuscular. Además, en otras modalidades, el compuesto se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico para un órgano. En tales modalidades, los liposomas se dirigen al órgano y son absorbidos selectivamente por este. En otras modalidades, el compuesto como se describe en la presente se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras modalidades más, el compuesto descrito en la presente se administra por vía tópica.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con las modalidades de la descripción, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) a un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado dicha enfermedad, trastorno o afección médica. Las cantidades o dosis eficaces pueden determinarse mediante métodos como modelos, estudios de aumento gradual de la dosis o ensayos clínicos, por ejemplo, el modo o la vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, el tratamiento previo o actual del sujeto, su estado de salud y respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante.

Los compuestos de acuerdo con la descripción son eficaces en un amplio rango de dosis. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosis oscilan entre 0,001 y 0,1 mg, 0,01 y 0,1 mg, 0,5 y 5 mg, 0,5 y 10 mg, 0,01-10 mg, 0,1 y 10 mg, 10 y 5000 mg, 100 y 5000 mg, 1000 mg y 4000 mg al día, o 1000 y 3000 mg al día son ejemplos de dosis que se utilizan en algunas modalidades. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico tratante.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran en una dosis única.

En una modalidad, la dosis única se administra por vía oral. En otra modalidad, la dosis única se administra mediante inyección. Sin embargo, se utilizan otras vías según sea necesario. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran en dosis múltiples. En algunas modalidades, la dosificación es de aproximadamente una, dos, tres, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces por día. En otras modalidades, la dosificación es de aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra modalidad, los compuestos de la descripción y otro agente (por ejemplo,

un agente anticancerígeno adicional) se administran juntos aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra modalidad, la administración de compuestos de la descripción y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra modalidad más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos se consigue una dosificación continua y se mantiene durante el tiempo que sea necesario.

La administración de los compuestos de la descripción puede continuar durante el tiempo que sea necesario. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran de forma crónica y continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran en formas de dosificación individuales. Se sabe en la técnica que, debido a la variabilidad intersujeto en la farmacocinética de los compuestos, es necesaria la individualización del régimen de dosificación para una terapia óptima.

En algunas modalidades, los compuestos que se describen en la presente se formulan en composiciones farmacéuticas. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional utilizando uno o más excipientes fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos descritos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se utilizan todas las técnicas, portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para formular las composiciones farmacéuticas descritas en la presente: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY, 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima edición (Lippincott Williams y Wilkins, 1999).

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2), y un portador

farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I)-(IL) y diluyente(s), excipiente(s) y portador(es) farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que uno o más compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. Se incluyen en la presente todas las combinaciones de principios activos establecidas en la sección de terapias combinadas más adelante y a lo largo de la presente descripción. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente, se refiere a una mezcla de uno o más compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas modalidades, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) proporcionados en la presente en una composición farmacéutica a un mamífero que padece una enfermedad, trastorno o afección médica que debe tratarse. En modalidades específicas, el mamífero es un ser humano. En ciertas modalidades, las cantidades terapéuticamente eficaces pueden variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Los compuestos que se describen en la presente se utilizan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una modalidad, uno o más compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) se formulan en soluciones acuosas. En modalidades específicas, la solución acuosa se selecciona, solo a modo de ejemplo, de un amortiguador fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador salino fisiológico. En otras modalidades, uno o más compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) se formulan para su administración transmucosa. En modalidades específicas, las formulaciones transmucosas

incluyen penetrantes que son apropiados para la barrera que se va a permear. En otras modalidades en las que los compuestos descritos en la presente se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En modalidades específicas, dichas soluciones incluyen amortiguadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en la presente se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en formas de dosificación orales que incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones y similares.

En ciertas modalidades, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, los rellenos como los azúcares, incluidas la lactosa, la sacarosa, el manitol o el sorbitol; los preparados de celulosa, como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros, como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. En modalidades específicas, se añaden opcionalmente agentes desintegrantes. Los agentes desintegrantes incluyen, solo a modo de ejemplo, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como alginato de sodio.

En una modalidad, las formas de dosificación oral, tales como una píldora, cápsula o comprimido, comprenden una o más capas o recubrimientos adecuados. En modalidades específicas, se utilizan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como, solo a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los

recubrimientos con fines de identificación. Además, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En ciertas modalidades, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente se formulan en otras formas de dosificación orales. Las

5 formas de dosificación orales incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. En modalidades específicas, las cápsulas de ajuste a presión contienen los ingredientes activos mezclados con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, solo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio
10 y, opcionalmente, estabilizantes. En otras modalidades, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, opcionalmente se añaden estabilizadores.

En otras modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente están formulados
15 para inyección parenteral, incluidas formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En modalidades específicas, las formulaciones inyectables se presentan en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en envases multidosis. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones inyectables. En otras modalidades más, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral
20 como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos. Las formulaciones de inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En modalidades específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En modalidades adicionales, las suspensiones
25 de uno o más compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) se preparan como suspensiones inyectables aceitosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, solo a modo de ejemplo, aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o
30 liposomas. En ciertas modalidades específicas, las suspensiones de inyección acuosas contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa

sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, en otras modalidades, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua
5 estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y uno o más compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) como ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

10 Además, los métodos y composiciones farmacéuticas que se describen en la presente incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en la presente están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. Además, los compuestos descritos en la presente
15 abarcen formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos que se presentan en la presente también se consideran descritas en la presente. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes,
20 promotores de solución, sales farmacéuticamente aceptables para regular la presión osmótica, amortiguadores y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes o portadores inertes y farmacéuticamente aceptables para formar una composición sólida,
25 semisólida o líquida. Las composiciones sólidas incluyen, entre otras, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se describe en la presente. Las composiciones semisólidas incluyen, entre otras, geles,
30 ungüentos, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluye soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución

o suspensión en un líquido antes de su uso, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, etc.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más
5 compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) toman, ilustrativamente, la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o en ambos. Normalmente, cuando la composición se administra como una suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma particulada, en suspensión en una matriz líquida. En
10 algunas modalidades, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa.

En ciertas modalidades, las suspensiones acuosas contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua,
15 tales como polímeros que contienen carboxilo reticulado. Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, entre carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetakrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

20 Las composiciones farmacéuticas también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de uno o más compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2). El término "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo el polisorbato 80, son útiles
25 como agentes solubilizantes, como también lo pueden ser los glicoles, poliglicoles oftálmicamente aceptables, por ejemplo, polietilenglicol 400, y éteres de glicol.

Además, las composiciones farmacéuticas incluyen, opcionalmente, uno o más agentes de ajuste de pH o agentes amortiguadores, incluidos los ácidos tales como el ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; las bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio,
30 borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y los amortiguadores tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de

sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y amortiguadores se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Las composiciones también incluyen, opcionalmente, una o más sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo

5 aceptable. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más conservantes para
10 inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio, tales como merfen y tiomersal, dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Las composiciones pueden incluir uno o más tensioactivos para mejorar la estabilidad física o
15 para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Las composiciones pueden incluir uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, ácido
20 ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas modalidades, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en envases no resellables de dosis única. Alternativamente, se utilizan envases resellables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En modalidades alternativas, se emplean otros sistemas de administración para compuestos
25 farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o portadores útiles en la presente. En ciertas modalidades, también se emplean disolventes orgánicos como N-metilpirrolidona. En modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente se administran utilizando un sistema de liberación sostenida, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico.

30 Diversos materiales de liberación sostenida son útiles en este caso. En algunas modalidades, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante algunas semanas hasta

más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En ciertas modalidades, las formulaciones que se describen en la presente comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros

5 agentes estabilizadores generales. Algunos ejemplos de estos agentes estabilizadores incluyen, entre otros: (a) de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % p/v de monotioglicerol, (d) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) de aproximadamente 0,01 %
10 a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) de 0,003 % a aproximadamente 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) de 0,001 % a aproximadamente 0,05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosán y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de estos.

15 En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) proporcionados en las composiciones farmacéuticas es mayor que el 90 %; 80 %; 75 %; 70 %; 65 %; 60 %; 55 %; 50 %; 40 %; 30 %; 20 %; 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v o v/v. En otra modalidad, la cantidad de un compuesto seleccionado entre compuestos de
20 Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) en las composiciones farmacéuticas es una
25 cantidad entre aproximadamente dos de los valores mencionados en la oración anterior, por
30 ejemplo, entre aproximadamente 2-70 % p/p, 3,5-80 % p/p, 1-30 % p/p, etc.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción está en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 29 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 28 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 27 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 26 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 24 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 23 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 22 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 21 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 19 %, de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 18 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 17 %, de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 16 %, de aproximadamente el 0,7 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 14 %, de aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 12 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción es igual o menor que 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g.

Los materiales de envasado para uso en el envasado de composiciones farmacéuticas descritas

en la presente incluyen los que se encuentran, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de embalaje farmacéutico incluyen, entre otros, blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, envases, jeringas, botellas y cualquier material de embalaje adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento previsto. Por ejemplo, el/los envase(s) incluye(n) uno o más compuestos descritos en la presente, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en la presente. El o los envases pueden tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase es una bolsa de solución intravenosa o un vial con un tapón que se puede perforar con una aguja hipodérmica). Estos kits pueden incluir opcionalmente un compuesto con una descripción identificativa o una etiqueta o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos que se describen en la presente.

Por ejemplo, un kit suele incluir uno o más envases adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto que se describe en la presente. Algunos ejemplos no limitativos de dichos materiales incluyen, entre otros, amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de portadores, paquetes, envases, viales y/o tubos que indican el contenido y/o las instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones. Opcionalmente, puede haber una etiqueta en el envase o asociada a él. Por ejemplo, una etiqueta se encuentra en un envase cuando las letras, números u otros caracteres que la forman están adheridos, moldeados o grabados en el propio envase, y una etiqueta está asociada a un envase cuando se encuentra dentro de un receptáculo o portador que también contiene el envase, por ejemplo, como prospecto. Además, se utiliza una etiqueta para indicar que el contenido se utilizará para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica instrucciones de uso del contenido, como en los métodos descritos en la presente. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en la presente. El paquete, por ejemplo, contiene una lámina de metal o de plástico, por ejemplo, un blíster. Alternativamente, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración, o el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de un aviso asociado con el envase en la forma

prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Este tipo de aviso es, por ejemplo, el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para medicamentos recetados, o el prospecto aprobado del producto. En algunas modalidades, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente formulado en un portador farmacéutico compatible, se colocan en un envase adecuado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos y composiciones de la descripción encontrarán utilidad en una amplia gama de enfermedades y afecciones mediadas por proteínas quinasas, incluidas enfermedades y afecciones mediadas por quinasas. Dichas enfermedades pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, cánceres como el cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de células de avena, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, dermatofibrosarcoma protuberante, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer hepatocelular, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, páncreas, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata (especialmente refractario a las hormonas), leucemia crónica o aguda, tumores sólidos infantiles, hipereosinofilia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), neoplasias malignas pediátricas, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, meduloblastoma, gliomas del tronco encefálico o adenomas hipofisarios), esófago de Barrett (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, psoriasis, micosis fungoides e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes, como retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, angiogénesis, enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, enfermedades inmunológicas, como enfermedades autoinmunes, y

enfermedades renales.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica tiene un compuesto descrito anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye, por ejemplo, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

En una modalidad, se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) y un agente terapéutico adicional.

En una modalidad, se describe el compuesto de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2), o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2), y un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con mutaciones en un receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2).

En una modalidad, un método para tratar una enfermedad asociada con mutaciones en ErbB2 comprende administrar el compuesto de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2) a un sujeto que lo necesite. En una modalidad, el sujeto es un animal. En algunas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, la enfermedad asociada con mutaciones en ErbB2 es un cáncer. Por ejemplo, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 incluye cáncer de pulmón, glioma, esófago, hígado, estómago, útero, cuello uterino, tracto biliar, piel, cabeza y cuello, glándulas salivales, mama, páncreas, colorrectal, renal, de vejiga o de próstata. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de glioma. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de esófago. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de hígado. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de estómago. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de útero. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de cuello uterino. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer

del tracto biliar. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de piel. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de cabeza y cuello. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de glándulas salivales. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer renal. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer asociado con mutaciones en ErbB2 es cáncer de próstata. En ciertas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

IV Métodos de preparación

Los métodos de preparación para los compuestos y composiciones anteriores se describen a continuación y/o son conocidos en la técnica.

Los expertos en la técnica apreciarán que en el proceso descrito en la presente puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen —C(O)—R'' (donde R'' es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se pueden agregar o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son conocidas por una persona experta en la técnica y como se describen en la presente. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, TW y PGM Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3,^a ed., Wiley. Como lo apreciaría un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina Wang, una resina Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden

administrarse a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

- 5 Además, todos los compuestos de la invención, presentes en forma de base libre o ácido, pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con la base o el ácido inorgánico u orgánico apropiado, mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su forma de base libre o ácido mediante técnicas estándar.

10

EJEMPLOS

La siguiente sección describe las abreviaturas utilizadas en los ejemplos e incluye ejemplos para preparar los compuestos intermedios I1-I178 (Ejemplos 1-88) y ejemplos para preparar los compuestos 1-414 (Ejemplos 89-104).

15

Abreviaturas:

Sat.: saturado

Ac.: acuoso

TEA: trietilamina

- 20 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

MeCN: acetonitrilo

TFA: ácido 2,2,2-trifluoroacético

FA: ácido fórmico

DCM: diclorometano

- 25 Pd/C: Paladio sobre carbono activado

PET: éter de petróleo

DMF: N, N-dimetilformamida

IPA: alcohol isopropílico

EtOH: etanol

- 30 MeOH: metanol

n-ButOH: butan-1-ol

Cuant.: cuantitativo

HATU: hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio(V)

K₂CO₃: carbonato de potasio

Cs₂CO₃: carbonato de cesio

5 Na₂SO₄: sulfato de sodio

MgSO₄: sulfato de magnesio

DMF-DMA: acetal de dimetilo de N,N-dimetilformamida

Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)

XantPhos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

10 MsOH: ácido metanosulfónico

LC-MS: cromatografía líquida - espectrometría de masas

EtOAc: acetato de etilo

THF: tetrahidrofurano

Mel: yoduro de metilo

15 KOAc: acetato de potasio

DMSO: dimetilsulfóxido

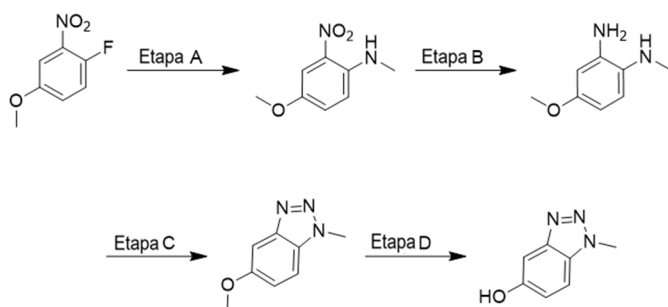
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

CuCN: cianuro de cobre (I)

20 Síntesis de compuestos intermedios

Ejemplo 1 (I1)

1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-ol



25 Etapa A. 4-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina. Dos lotes en paralelo contenían cada uno una solución de 1-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno (45,0 g, 0,26 mol) y clorhidrato de metilamina (81,7 g, 1,21

mol) en MeCN (800 ml). Se añadió DIPEA (229 ml, 1,31 mol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Los dos
 5 lotes se combinaron para obtener 4-metoxi-*N*-metil-2-nitro-anilina (93,6 g, rendimiento del 98 %) como un sólido rojo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 183,3 (M+H).

Etapa B. 4-metoxi-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina. A una solución de 4-metoxi-*N*-metil-2-nitro-anilina (30,0 g, 165 mmol) en MeOH (400 ml) se añadió Pd/C (8,76 g, 8,23 mmol, 10 % p/p), la
 10 reacción se agitó a 25 °C durante 1 h bajo H₂ (3,4 atm). La mezcla se filtró a través de diatomita y la torta se enjuagó con MeOH (1 l). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 15 %) para dar 4-metoxi-*N*¹-metil-benceno-1,2-diamina (18,0 g, rendimiento del 72 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 153,5 (M+H).

15

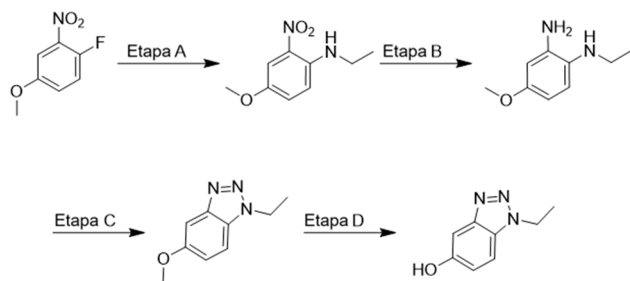
Etapa C. 5-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol. A una solución de 4-metoxi-*N*¹-metil-benceno-1,2-diamina (17,0 g, 112 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (15,9 ml, 134 mmol) y MsOH (15,9 ml, 223 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se inactivó mediante la adición lenta
 20 de NaHCO₃ ac. sat. (1 l), y el producto se extrajo con MeOH/DCM al 3 % (1 l x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 l), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 15 %) para dar 5-metoxi-1-metil-benzotriazol (14,9 g, rendimiento del 82 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI,
 25 Pos): m/z 164,5 (M+H).

Etapa D. 1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-ol. A una solución de 5-metoxi-1-metil-benzotriazol (14,9 g, 91,3 mmol) en DCM (200 ml) se añadió BBr₃ (13,2 ml, 137 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 25 °C, se agitó durante 2 h y se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se neutralizó
 30 (pH 7) usando NaHCO₃ y se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-

metilbenzotriazol-5-ol (11,9 g, rendimiento del 87 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 150,1 (M+H).

Ejemplo 2 (I65)

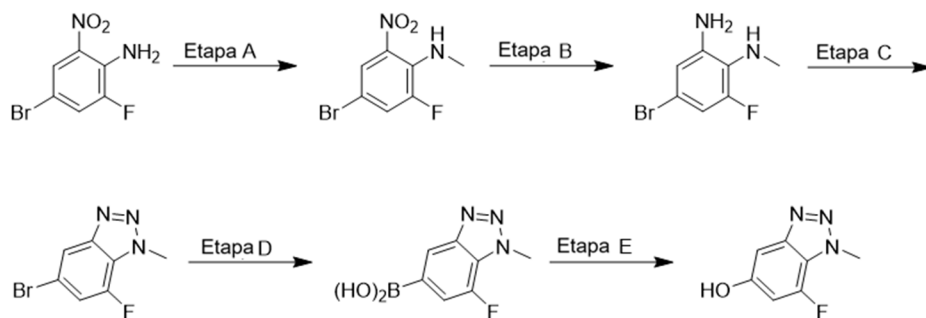
5 1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



Etapas A a D. 1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, sustituyendo clorhidrato de metilamina por clorhidrato de etanamina para obtener 1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (1,60 g, rendimiento del 57 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 164,3 (M+H).

Ejemplo 3 (I2)

7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



- 15 Etapa A. 4-bromo-2-fluoro-N-metil-6-nitroanilina. A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (25,0 g, 106 mmol) en THF (250 ml) se añadió NaH (5,11 g, 127 mmol, 60 % p/p) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 25 °C durante 30 minutos y se añadió MeI (9,93 ml, 160 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min y a 60 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-bromo-2-fluoro-N-metil-6-nitro-anilina (38,4 g, rendimiento
- 20

cuantitativo) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 249,0 (M+H).

Etapa B. 4-bromo-6-fluoro-N¹-metilbenceno-1,2-diamina. A una solución de 4-bromo-2-fluoro-N-metil-6-nitro-anilina (38,4 g, 77,1 mmol) en EtOH (200 ml) y H₂O (100 ml) se añadió NH₄Cl (41,2 g, 771 mmol) y polvo de hierro (21,5 g, 385 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a 25 °C y se filtró. Se añadió agua (50 ml) al filtrado y el producto se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 15 %) para obtener 4-bromo-6-fluoro-N¹-metil-benceno-1,2-diamina (14,0 g, rendimiento del 68 %) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 219,0 (M+H).

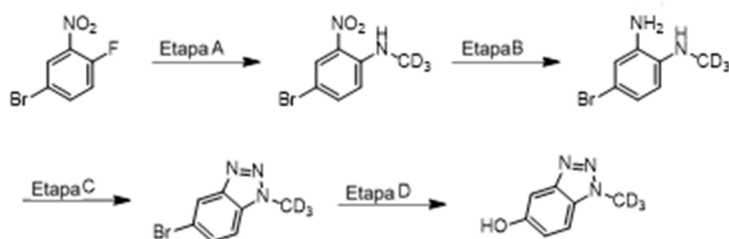
Etapa C. 5-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 4-bromo-6-fluoro-N¹-metil-benceno-1,2-diamina (3,00 g, 13,7 mmol) en HCl (10 ml, 12 M) y agua (5 ml) se añadió nitrito de sodio (1,13 g, 16,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se neutralizó utilizando NaHCO₃ (pH 7). Después de la dilución con agua (50 ml), el producto se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-bromo-7-fluoro-1-metil-benzotriazol (3,11 g, rendimiento del 31 %) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 230,0 (M+H).

Etapa D. Ácido(7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)borónico. A una solución de 5-bromo-7-fluoro-1-metil-benzotriazol (1,00 g, 4,35 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,66 g, 6,52 mmol), KOAc (1,28 g, 13,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (318 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 30 % a 35 %/FA acuoso al 0,2 %). Después de la liofilización, se obtuvo ácido (7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)borónico (100 mg, rendimiento del 9 %) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 196,2 (M+H).

Etapa E. 7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. A una solución de ácido (7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il) borónico (100 mg, 0,51 mmol) en MeCN (1 ml) se añadió H₂O₂ (148 µl, 1,54 mmol, 30 % p/p) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con sulfito de sodio acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-ol (170 mg, rendimiento cuantitativo) de color gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 167,8 (M+H).

Ejemplo 3 (I66)

10 1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



Etapa A. 4-bromo-N-(metil-d3)-2-nitroanilina. A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (195 g, 0,89 mol) y Cs₂CO₃ (289 g, 1,77 mol) en DMF (2 l) se añadió clorhidrato de metil-D₃-amina (93,8 g, 1,33 mol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (6 l), se agitó durante 1 h y se filtró. El sólido se recogió y se secó al vacío para obtener 4-bromo-N-(metil-d3)-2-nitroanilina (203 g, rendimiento del 96 %) como un sólido rojo.

Etapa B. 4-bromo-N1-(metil-d3)benceno-1,2-diamina. Una solución de 4-bromo-N-(metil-d3)-2-nitroanilina (170 g, 0,73 mol), hierro (122 g, 2,18 mol) y NH₄Cl (117 g, 2,18 mol) en EtOH (1,7 l) y agua (0,34 L) se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a 30 °C y se filtró sobre Celite, lavando con EtOH (0,85 l). Después de concentrar al vacío, la mezcla se basificó (pH 9) con NaOH ac. sat. (2 M) y se extrajo con EtOAc (2 x 850 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-bromo-N1-(metil-d3)benceno-1,2-diamina (146 g, rendimiento del 85 %).

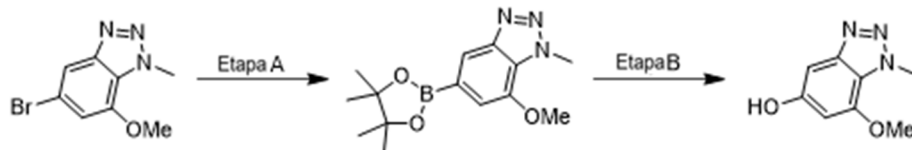
Etapa C. 5-bromo-1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 4-bromo-N1-(metil-d3)benceno-1,2-diamina (23,7 g, 106 mmol) en agua (237 ml) se añadió HCl concentrado

(16 ml, 528 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de NaNO₂ (10,9 g, 159 mmol) en agua (237 ml). La reacción se basificó (pH 9) con NaOH ac. (2 M) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 35 %) para obtener 5-bromo-1-(metil-d₃)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (12,7 g, rendimiento del 35 %) en forma de sólido marrón.

Etapa D. 1-(metil-d₃)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. A una solución de Pd₂(dba)₃ (0,85 g, 0,93 mmol), tBuXPhos (0,79 g, 1,86 mmol), y KOH (2,97 g, 53,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (8 ml) se añadió 5-bromo-1-(metil-d₃)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2,00 g, 9,30 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó (pH 5) con HCl ac. y se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 35 %) y, a continuación, se purificó aún más mediante suspensión (EtOAc:heptanos 1:2) para obtener 1-(metil-d₃)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (200 mg, rendimiento del 12 %) como un sólido marrón.

Ejemplo 4 (I67)

7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



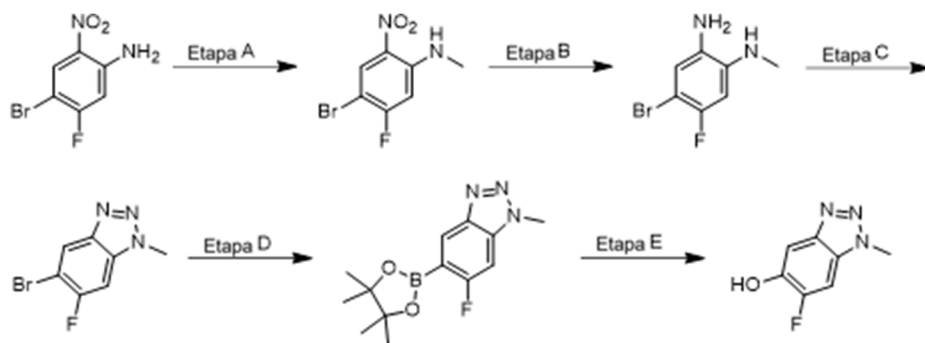
Etapa A. 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,00 g, 4,13 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,15 g, 12,4 mmol) y KOAc (1,22 g, 12,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (302 mg, 0,41 mmol). La reacción se purgó con N₂ y se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla se filtró a través de Celite eluyendo con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 100 %) para proporcionar 7-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,40 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 290,2

(M+H).

Etapa B. 7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. A una solución de 7-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,30 g, 4,50 mmol) en THF (20 ml) y agua (4 ml) se añadió NaBO₃ hidratado (1,73 ml, 8,99 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La suspensión se filtró, eluyendo con MeOH (150 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró mediante suspensión en EtOAc (15 ml) y agua (15 ml) a 25 °C durante 0,5 h. Después de la filtración, la torta se secó al vacío para dar 7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol **3** (1,60 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 180,1 (M+H).

Ejemplo 5 (I68)

6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



15 Etapas A a C. 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Preparado de acuerdo con el ejemplo 3 sustituyendo 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina por 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina para obtener 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (580 mg, rendimiento del 51 % en 3 etapas) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 229,8 (M+H).

20 Etapas D a E. 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas A a B del Ejemplo 4, sustituyendo 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol por 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol para proporcionar 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (450 mg, rendimiento del 88 % en 2 pasos) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 168,1 (M+H).

25

Los intermediarios I68 a I71 en la Tabla 11 a continuación se prepararon de acuerdo con las

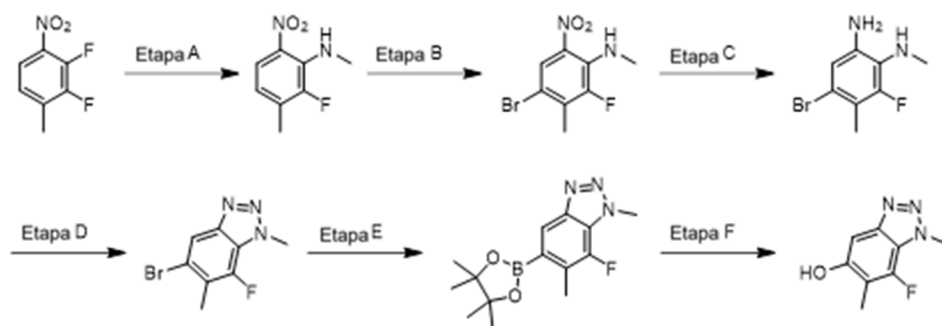
Etapas A a E del Ejemplo 5.

Tabla 11: Lista de compuestos intermedios I68-I71

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I68		6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol	168,1 (M+H)
I69		1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol	164,2 (M+H)
I70		4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol	167,9 (M+H)
I71		1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol	164,3 (M+H)

5 Ejemplo 6 (I72)

7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



Etapa A. 2-fluoro-N,3-dimetil-6-nitroanilina. A una solución de 2,3-difluoro-1-metil-4-nitrobenzene (10,0 g, 57,8 mmol) y clorhidrato de metanamina (5,85 g, 86,7 mmol) en DMF (130 ml) se añadió K₂CO₃ (7,98 g, 57,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua (300 ml) y el precipitado resultante se filtró, enjuagando con agua (250 ml). El sólido se secó al vacío y se trituroó en EtOAc/PET al 10 % (110 ml) durante 10 min. La filtración y el secado proporcionaron 2-fluoro-N,3-dimetil-6-nitro-anilina (5,6 g, rendimiento

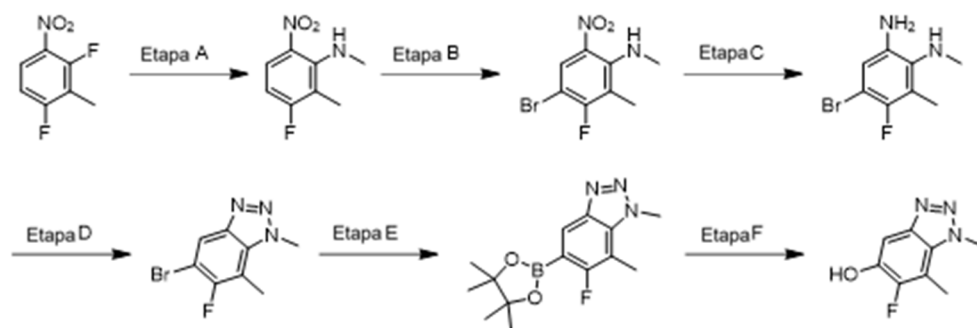
del 52 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 185,1 (M+H).

Etapa A. 4-bromo-2-fluoro-N-metil-6-nitroanilina. A una solución de 2-fluoro-N,3-dimetil-6-nitroanilina (5,6 g, 30,1 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió NBS (5,36 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y el producto se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-bromo-2-fluoro-N,3-dimetil-6-nitroanilina (5,1 g, rendimiento del 64 %) en forma de sólido rojo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 263,0, 265,0 (M+H).

Etapa C a Etapa F. 7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas B a E del Ejemplo 4, sustituyendo 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina por 4-bromo-2-fluoro-N,3-dimetil-6-nitroanilina para obtener 7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (765 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 182,3 (M+H).

Ejemplo 7 (I73)

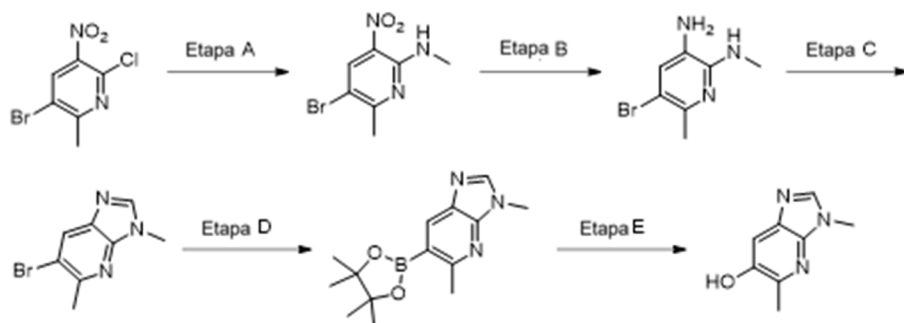
6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



Etapas A a F. 6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas A a F del Ejemplo 6, sustituyendo 2,3-difluoro-1-metil-4-nitrobenceno por 1,3-difluoro-2-metil-4-nitrobenceno para proporcionar 6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (2,2 g, rendimiento del 52 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 182,0 (M+H).

Ejemplo 8 (I74)

4-((3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilanilina



Etapa A. 5-bromo-N,6-dimetil-3-nitropiridin-2-amina. A una solución de 5-bromo-2-cloro-6-metil-3-nitro-piridina (4,90 g, 19,5 mmol) e clorhidrato de metanamina (2,63 g, 39,0 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se añadió DIPEA (13,6 ml, 77,9 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-bromo-N,6-dimetil-3-nitro-piridina-2-amina (5,37 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 245,8, 247,8 (M+H).

Etapa B. 5-bromo-N2,6-dimetilpiridina-2,3-diamina. A una solución de 5-bromo-N,6-dimetil-3-nitro-piridin-2-amina (5,37 g, 21,8 mmol) en EtOH (60 ml) y agua (20 ml) se añadieron NH₄Cl (11,6 g, 218 mmol) y polvo de Fe (8,53 g, 153 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-bromo-N2,6-dimetil-piridina-2,3-diamina (4,48 g, rendimiento del 95 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 216,0, 218,0 (M+H).

Etapa C. 6-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina. Una solución de 5-bromo-N2,6-dimetil-piridina-2,3-diamina 3 (4,48 g, 20,7 mmol) en trimetoximetano (50 ml) se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) y EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 100 %) para obtener 6-bromo-3,5-dimetil-imidazo[4,5-b]piridina (3,72 g, rendimiento del 79 %) en forma de sólido rosa. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 226,1 (M+H).

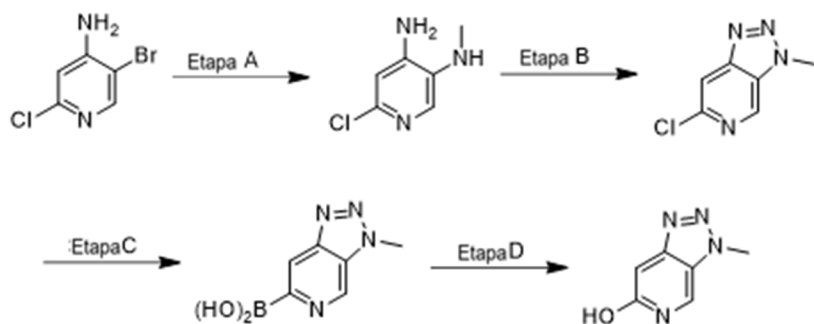
Etapa D a E. 3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas D

a E del Ejemplo 4, sustituyendo 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol por 6-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina para proporcionar 3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (2,9 g, rendimiento del 72 %) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 164,0 (M+H).

5

Ejemplo 9 (I75)

3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-ol



- 10 Etapa A. 6-cloro-N3-metilpiridina-3,4-diamina. A una solución de 5-bromo-2-cloro-piridin-4-
amina (2,00 g, 9,64 mmol), clorhidrato de metanamina (6,51 g, 96,4 mmol) y oxima de 1-(2-
piridil)etanona (0,53 g, 3,86 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (30 ml) se añadieron K₂CO₃
(6,66 g, 48,2 mmol) y CuI (0,37 g, 1,93 mmol). La reacción se purgó con N₂ y se calentó a
130 °C durante 12 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó
15 con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se
lavarón con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se
concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en
columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 15 %) para obtener 6-cloro-N3-metil-piridina-3,4-
diamina (1,70 g, rendimiento del 38 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos):
20 m/z 158,1 (M+H).

- Etapa B. 6-cloro-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina. Un matraz que contenía 6-cloro-N3-
metil-piridina-3,4-diamina (1,70 g, 10,8 mmol) se colocó bajo N₂ y se enfrió a 0 °C. Se añadió
una solución de H₂SO₄ (1,61 ml, 30,2 mmol) en agua (30 ml), seguida de NaNO₂ (1,49 g,
25 21,6 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción luego se

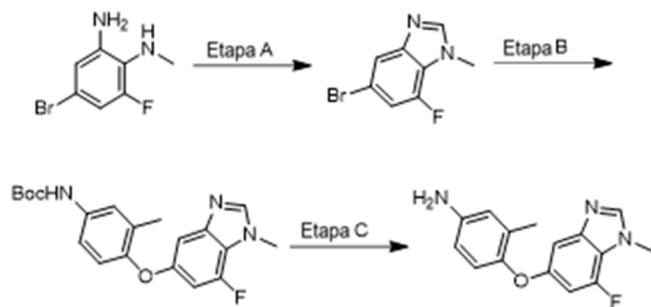
neutralizó con NH_4HCO_3 ac. sat. ($\text{pH} = 7$) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 50 %) para obtener 6-cloro-3-metil-triazolo[4,5-c]piridina (530 mg, rendimiento del 27 %) en forma de sólido rojo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 169,2 (M+H).

Etapa C. Ácido (3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)borónico. A una solución de 6-cloro-3-metil-triazolo[4,5-c]piridina 4 (530 mg, 3,14 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,40 g, 9,43 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron KOAc (617 mg, 6,29 mmol), SPhos (258 mg, 0,63 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (287 mg, 0,31 mmol). La reacción se purgó con N_2 y se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar ácido (3-metiltriazolo[4,5-c]piridin-6-il)borónico (500 mg, rendimiento del 89 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 178,9 (M+H).

Etapa D. 3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-ol. A una solución de ácido (3-metiltriazolo[4,5-c]piridin-6-il)borónico (500 mg, 2,81 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se añadió borato de sodio tetrahidratado (1,08 ml, 5,62 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (NH_4OH acuoso al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar 3-metiltriazolo[4,5-c]piridin-6-ol 6 (400 mg, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 152,1 (M+H).

Ejemplo 10 (I3)

4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina



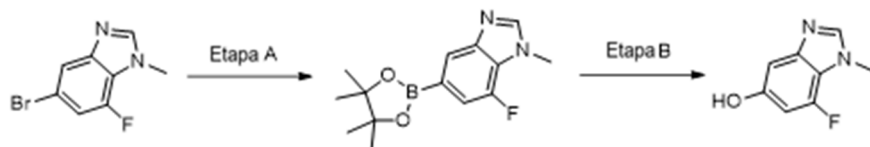
Etapa A. Formiato de 5-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol. A una solución de 4-bromo-6-fluoro-N¹-metilbenceno-1,2-diamina (2,40 g, 10,9 mmol) en ácido fórmico (20 ml) se añadió trimetoximetano (1,20 ml, 10,9 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h y se concentró al vacío para obtener formiato de 5-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (2,00 g, 67 %) como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 228,7, 230,7 (M+H-FA).

Etapa B. (4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)carbamato de terc-butilo. A una solución de formiato de 5-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (2,00 g, 8,73 mmol) y N-(4-hidroxi-3-metil-fenil)carbamato de terc-butilo (1,95 g, 8,73 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió CuI (0,67 g, 3,49 mmol), ácido piridin-2-carboxílico (0,43 g, 3,49 mmol) y K₂CO₃ (3,62 g, 26,2 mmol). La reacción se agitó bajo N₂ a 100 °C durante 12 h. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 30 % a 65 %/FA acuoso al 0,05 %) para producir (4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)carbamato de terc-butilo (1,40 g, 40 % de rendimiento) como un sólido de color marrón oscuro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 372,1 (M+H).

Etapa C. Clorhidrato de 4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina. A una solución de (4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)carbamato de terc-butilo (1,40 g, 3,77 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 20,3 ml, 81,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de 4-(7-fluoro-1-metil-benzimidazol-5-il)oxi-3-metil-anilina (1,00 g, rendimiento del 86 %) como un sólido de color marrón oscuro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 272,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 11 (I76)

7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ol



Etapa A. 7-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol. A un matraz que contenía 5-bromo-7-fluoro-1-metil-bencimidazol (7,0 g, 29 mmol), 4,4,5,5-

tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11 g, 44 mmol), KOAc (5,8 g, 59 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,1 g, 1,5 mmol) se añadió 1,4-dioxano (200 ml) a 25 °C. La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se inactivó lentamente con agua (200 ml) y la mezcla de capas acuosas se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 20 %) para obtener 7-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (7,6 g, rendimiento del 74 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 276,8 (M+H).

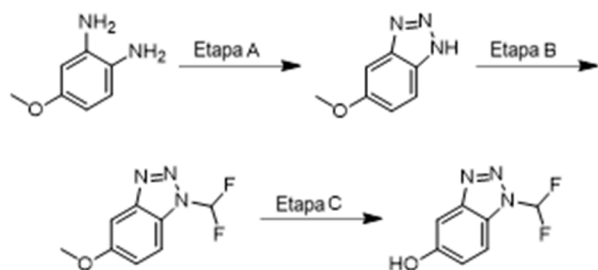
10

Etapa B. 7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ol. A una solución de 7-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzimidazol (7,3 g, 21 mmol) en MeCN (60 ml) y agua (60 ml) se añadió Oxone (6,4 g, 10 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se inactivó lentamente con agua (200 ml) y la mezcla de capas acuosas se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂SO₃ ac. sat. (300 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 5 %) para obtener 7-fluoro-1-metil-bencimidazol-5-ol (3,2 g, rendimiento del 85 %) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 167,0 (M+H).

20

Ejemplo 12 (I4)

1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



Etapa A. 5-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa C, sustituyendo 4-metoxi-N¹-metil-benceno-1,2-diamina por 4-metoxibenceno-1,2-diamina para obtener 5-metoxi-1H-benzotriazol (5,03 g, rendimiento del 48 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 150,3 (M+H).

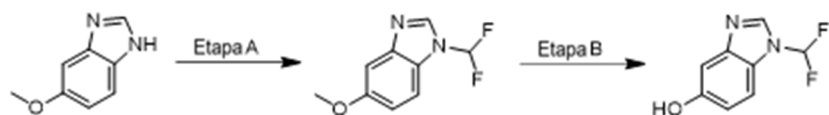
25

Etapa B. 1-(difluorometil)-5-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 5-metoxi-1H-benzotriazol (5,27 g, 35,3 mmol) en DMF (50 ml) se añadió clorodifluoroacetato de sodio (10,8 g, 70,7 mmol) y Cs₂CO₃ (23,0 g, 70,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(difluorometil)-5-metoxi-benzotriazol (6,49 g, rendimiento del 73 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 200,1 (M+H).

Etapa C. 1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa D, sustituyendo 5-metoxi-1-metil-benzotriazol por 1-(difluorometil)-5-metoxi-benzotriazol para obtener 1-(difluorometil) benzotriazol-5-ol (6,12 g, rendimiento del 89 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 186,2 (M+H).

Ejemplo 13 (I5)

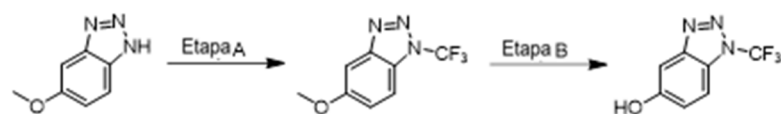
1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol



1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas B a C del Ejemplo 12, sustituyendo 5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol por 5-metoxi-1H-benzotriazol (3,00 g, 20,25 mmol) para obtener 1-(difluorometil)benzimidazol-5-ol (2,04 g, rendimiento del 81 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 185,1 (M+H).

Ejemplo 14 (I77)

1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol



Etapa A. 5-metoxi-1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Dos lotes paralelos contenían cada uno una solución de 5-metoxi-1H-benzotriazol (250 mg, 1,68 mmol), 3,3-dimetil-1-

(trifluorometil)-1,2-benziodoxol (830 mg, 2,51 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (47,1 mg, 0,17 mmol) en CS₂ (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y se concentró al vacío. Los dos lotes se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0 % a 20 % en PET) para obtener

5 5-metoxi-1-(trifluorometil)benzotriazol (120 mg, rendimiento del 15 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 218,0 (M+H).

Etapas B y C. 1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa D, sustituyendo 5-metoxi-1-metil-benzotriazol por 5-metoxi-1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol para obtener 1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (150 mg, rendimiento del 67 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 204,0 (M+H).

10 (M+H).

Ejemplo 15 (I78)

3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol



Etapa A. 6-bromo-3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina. A una solución de 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (22,0 g, 111 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (25,4 g, 167 mmol) en DMF (300 ml) se añadió Cs₂CO₃ (72,4 g, 222 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 100 %) para obtener 6-bromo-3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (3,00 g, rendimiento del 11 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 247,9 (M+H).

20

Etapas B y C. 3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas A y B del Ejemplo 4, sustituyendo 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol por 6-bromo-3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina para obtener 3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (1,63 g, rendimiento del 67 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-

25

ES+APCI, Pos): m/z 186,2 (M+H).

Ejemplo 16 (I79)

2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol

5



10

Etapa A. 2-imino-4-metoxipiridin-1(2H)-amina. A una solución de 4-metoxipiridin-2-amina (2,00 g, 16,1 mmol) en DCM (30 ml) se añadió trifluoroacetato de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (8,30 g, 25,2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se filtró y la torta del filtrado se secó al vacío para obtener 2-imino-4-metoxipiridin-1(2H)-amina (2,00 g, rendimiento del 89 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 140,2 (M+H).

15

Etapa B. 7-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 2-imino-4-metoxipiridin-1(2H)-amina (2,00 g, 14,4 mmol) en piridina (20 ml) se añadió cloruro de acetilo (2,04 ml, 28,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 35 %) para obtener 7-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,73 g, rendimiento del 31 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 164,2 (M+H).

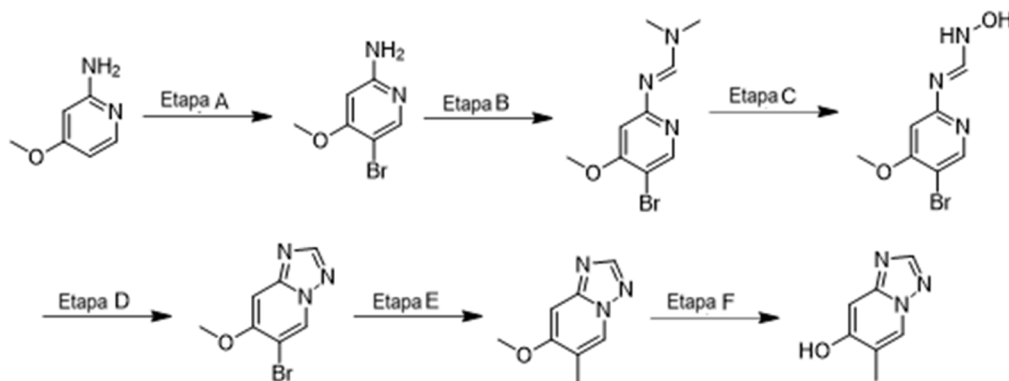
20

25

Etapa C. 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol. Un tubo sellado que contenía 7-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (930 mg, 5,70 mmol) y HBr (33 % en AcOH, 10 ml) se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y la fase acuosa se liofilizó para obtener 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (610 mg, rendimiento del 72 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 150,2 (M+H).

Ejemplo 17 (I80)

6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol



Etapa A. 5-bromo-4-metoxipiridin-2-amina. A una solución de 4-metoxipiridin-2-amina (15,0 g, 121 mmol) en MeCN (400 ml) se añadió NBS (21,5 g, 121 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-amina (21,0 g, rendimiento del 85 %) en forma de sólido marrón.

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 203,2, 205,2 (M+H).

Etapa B. (E)-N'-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución de 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-amina (20,0 g, 98,5 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió DMF-DMA (15,7 ml, 1118 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener N'-(5-bromo-4-metoxi-2-piridil)-N,N-dimetil-formamidina (21,0 g, rendimiento del 83 %) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 258,2, 260,2 (M+H).

Etapa C. (E)-N'-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-N-hidroxiformimidamida. A una solución de N'-(5-bromo-4-metoxi-2-piridil)-N,N-dimetil-formamidina (21,0 g, 81,4 mmol) en MeOH (220 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (11,3 g, 163 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta del filtrado se lavó con MeOH (20 ml). La torta del filtrado se secó al vacío para obtener N'-(5-bromo-4-metoxi-2-piridil)-N-hidroxi-formamidina (17,8 g, rendimiento del 88 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 246,2, 248,2 (M+H).

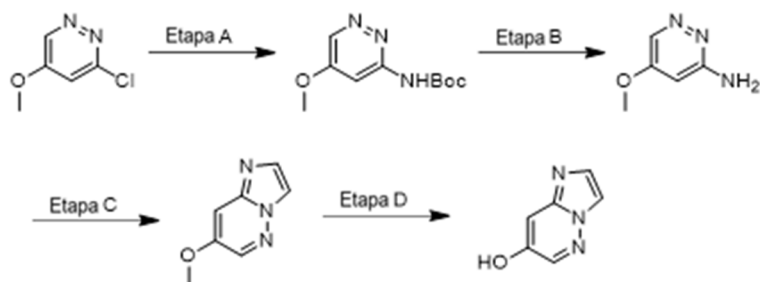
Etapa D. 6-bromo-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de N'-(5-bromo-4-metoxi-2-piridil)-N-hidroxi-formamidina (17,8 g, 71,3 mmol) en THF (200 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (12,9 ml, 92,7 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La
 5 reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 65 %) para obtener 6-bromo-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3,0 g, rendimiento del 18 %) en forma de sólido amarillo. LCMS
 10 (MM-ES+APCI, Pos): m/z 228,2, 230,2 (M+H).

Etapa E. 7-metoxi-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 6-bromo-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3,0 g, 13,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml) seguido de la adición de dioxano (30 ml) y H₂O (6 ml) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (0,96 g, 1,32 mmol), K₂CO₃
 15 (5,45 g, 39,5 mmol) y ácido metilborónico (1,57 g, 26,3 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 65 %) para
 20 obtener 7-metoxi-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (900 mg, rendimiento del 27 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 164,4 (M+H).

Etapa F. 6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol. A una solución de 7-metoxi-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (850 mg, 3,33 mmol) se añadió clorhidrato de piridina (7,71 g, 66,7 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 145 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (380 mg, rendimiento del 77 %) en forma de sólido blanco.
 25
 30 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 150,4 (M+H).

Ejemplo 18 (I81)

imidazo[1,2-b]piridazin-7-ol



Etapa A. (5-metoxipiridazin-3-il)carbamato de terc-butilo. Dos lotes en paralelo contenían 3-
 5 cloro-5-metoxi-piridazina (5,0 g, 35 mol) y carbamato de terc-butilo (8,10 g, 69 mmol) en 1,4-
 dioxano (100 ml). Se añadieron Xantphos (2,0 g, 3,5 mmol), Cs₂CO₃ (22,5 g, 69 mmol) y
 Pd(OAc)₂ (0,78 g, 3,5 mmol) y se purgó la mezcla con N₂. La reacción se calentó a 90 °C
 durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las
 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio
 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se purificó mediante
 10 cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) y los lotes se combinaron
 para obtener N-(5-metoxipiridazin-3-il)carbamato de terc-butilo (10,64 g, rendimiento del 68 %)
 como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 226,1 (M+H).

15 Etapa B. 5-metoxipiridazin-3-amina. A una solución de N-(5-metoxipiridazin-3-il)carbamato de
 terc-butilo (10,64 g, 47,2 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (53,2 ml). La reacción se agitó
 a 25 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se combinó con otro lote (12,96 g,
 57,5 mmol). La mezcla se diluyó lentamente con agua (200 ml) y se neutralizó (pH = 7 a 8) con
 NaHCO₃ ac. sat. La solución acuosa se extrajo con IPA/DCM al 25 % (150 ml x 20) y las capas
 20 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio
 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 5-metoxipiridazina-3-amina (9,34 g,
 rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 126,1 (M+H).

Etapa C. 7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina. A una solución de 5-metoxipiridazin-3-amina (3,79 g,
 30,3 mmol) en IPA (70 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (13,7 ml, 212 mmol). La reacción se
 25 calentó a 80 °C durante 20 h. Un segundo lote de 5-metoxipiridazin-3-amina (5,55 g, 44,4 mmol)
 y 2-cloroacetaldehído (20 ml, 310 mmol) en IPA (80 ml) se agitó a 80 °C y se agitó durante 16 h.

Los dos lotes se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante trituración en EtOAc (20 ml) a 25 °C durante 1 h. La filtración produjo el producto sólido y el secado al vacío proporcionó 7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina 14 (12,0 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 150,1 (M+H).

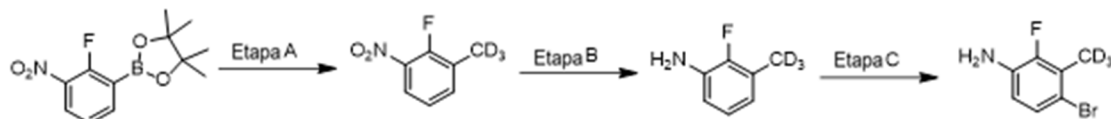
5

Etapa D. imidazo[1,2-b]piridazin-7-ol. Se enfriaron a 0 °C dos lotes en paralelo que contenían 7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina (6,0 g, 40,2 mmol) y DCE (120 ml). Se añadió BBr₃ (27,1 ml, 282 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. La reacción se inactivó lentamente con agua helada (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con IPA/DCM al 30 % (120 ml) y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y se enjuagó con IPA/DCM al 30 % (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante trituración en IPA/DCM al 30 % (80 ml). La filtración proporcionó un producto sólido. El filtrado se concentró, se añadió agua y la mezcla se liofilizó para proporcionar más producto sólido. Los dos lotes se combinaron para obtener imidazo[1,2-b]piridazin-7-ol (10,0 g, rendimiento del 92 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 136,1 (M+H).

15

Ejemplo 19 (I82)

4-bromo-2-fluoro-3-(metil-d3)anilina



Etapa A. 2-fluoro-1-(metil-d3)-3-nitrobenzene. Una solución de 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14,5 g, 54,3 mmol), CsF (28,9 g, 190 mmol), Pd(Amphos)Cl₂ (1,92 g, 2,71 mmol) en DMF (167 ml) y agua (102 ml) se purgó con N₂. Se añadió CD₃I (6,8 ml, 109 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (45 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptanos al 10 %) para obtener 2-fluoro-1-(metil-d3)-3-nitrobenzene (6,77 g, rendimiento del 78 %) como un sólido amarillo.

25

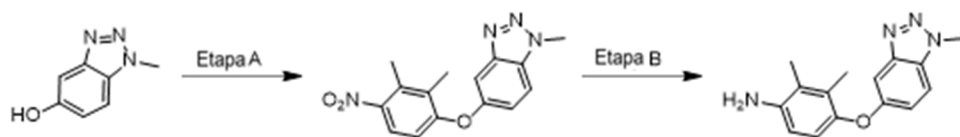
Etapa B. 2-fluoro-3-(metil-d3)anilina. A una solución de 2-fluoro-1-(metil-d3)-3-nitrobenzene

(6,80 g, 43,0 mmol) en EtOH (102 ml) y agua (34 ml) se añadió polvo de Fe (7,20 g, 129 mmol) y NH₄Cl (6,90 g, 129 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y se enfrió a 30 °C. La suspensión se filtró y se enjuagó con EtOH (35 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (35 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 2-fluoro-3-(metil-d₃)anilina (7,0 g, rendimiento del 88 %) como un aceite amarillo pálido.

Etapa C. 4-bromo-2-fluoro-3-(metil-d₃)anilina. Una solución de 2-fluoro-3-(metil-d₃)anilina (4,56 g, 35,6 mmol) en MeCN (23 ml) se colocó bajo una atmósfera de N₂ y se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota una solución de NBS (6,33 g, 35,6 mmol) en MeCN (46 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 5 min, se inactivó con NaHSO₃ (23 ml) y se extrajo con MTBE (9 ml). La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se redisolvió en MTBE (46 ml). La mezcla orgánica se lavó con NaOH al 10 % (23 ml), salmuera (23 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante suspensión con heptanos (14 ml) a -20 °C durante 2 h. La filtración y el secado al vacío proporcionaron 4-bromo-2-fluoro-3-(metil-d₃)anilina (3,9 g, rendimiento del 53 %) como un sólido rosa. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 207,0, 209,0 (M+H).

Ejemplo 20 (I6)

2,3-dimetil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



Etapa A. 5-(2,3-dimetil-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 1-fluoro-2,3-dimetil-4-nitrobenceno (500 mg, 2,96 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,93 g, 5,91 mmol) y 1-metilbenzotriazol-5-ol (371 mg, 2,36 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 5 % a 25 %) para proporcionar 5-(2,3-dimetil-4-nitro-fenoxi)-1-

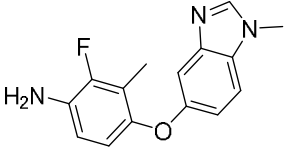
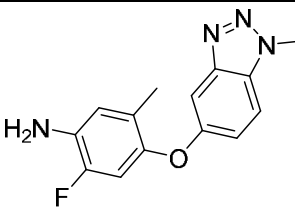
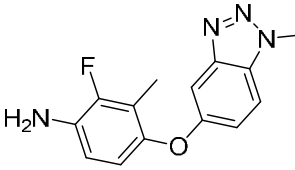
metil-benzotriazol (800 mg, cuant.) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 299,1 (M+H).

5 Etapa B. 2,3-dimetil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. A una solución de 5-
 (2,3-dimetil-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (800 mg, 2,47 mmol) en EtOH (10 ml) y agua
 (5 ml) se añadió polvo de Fe (551 mg, 9,87 mmol) y NH₄Cl (528 mg, 9,87 mmol). La mezcla se
 agitó a 85 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se
 enjuagó con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,3-dimetil-
 4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina (500 mg, rendimiento del 69 %) como un sólido amarillo.
 10 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 269,0 (M+H).

Los intermedios I7-I23, I83-I102 en la Tabla 2 a continuación se prepararon de acuerdo con los
 Etapas A a B del Ejemplo 20. La Etapa A se puede llevar a cabo utilizando Cs₂CO₃ o K₂CO₃
 como base y DMF o MeCN como disolvente.

15

Tabla 2: Lista de compuestos intermedios I7-I23, I83-I102

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I7		2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)anilina	272,0 (M+H)
I8		2-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	273,1 (M+H)
I9		2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	273,0 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I10		5-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	293,0 (M+H)
I11		2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	277,1 (M+H)
I12		2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	285,1 (M+H)
I13		4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	273,1 (M+H)
I14		2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	291,3 (M+H)
I15		4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	291,1 (M+H)
I16		4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-2-fluoro-3-metilanilina	259,4 (M+H)
I17		4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilanilina	307,9 (M+H)
I18		2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	259,1 (M+H)

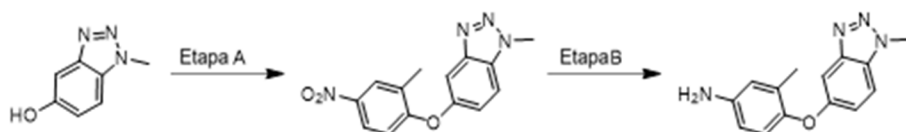
ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I19		2-cloro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	275,3 (M+H)
I20		4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	290,1 (M+H)
I21		2,5-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	277,2 (M+H)
I22		4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina	309,1 (M+H)
I23		2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	277,2 (M+H)
I83		3-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	293,0 (M+H)
I84		2-fluoro-3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)anilina	273,2 (M+H)
I85		4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	287,0 (M+H)
I86		4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilanilina	303,1 (M+H)
I87		3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)anilina	270,0 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I88		4-((7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	285,2 (M+H)
I89		4-((6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	273,2 (M+H)
I90		4-((1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	269,2 (M+H)
I91		4-((4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	273,0 (M+H)
I92		4-((3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilanilina	269,0 (M+H)
I93		4-((1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	269,3 (M+H)
I94		4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	287,3 (M+H)
I95		3-cloro-5-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	293,1 (M+H)
I96		4-((1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	269,2 (M+H)
I97		3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)anilina	255,2 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I98		3-metil-4-((2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)anilina	255,3 (M+H)
I99		3-metil-4-((6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)anilina	255,3 (M+H)
I100		3-metil-4-((3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)oxi)anilina	256,0 (M+H)
I101		2-fluoro-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilanilina	259,3 (M+H)
I102		3-metil-4-((1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	309,0 (M+H)

Ejemplo 21 (I24)

3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



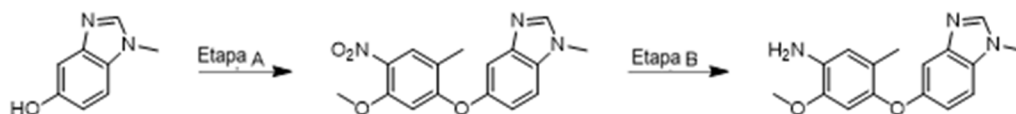
- 5 Etapa A. 1-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Se recogieron 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (14,6 g, 98,3 mmol), 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (15,3 g, 98,3 mmol) y K₂CO₃ (27,2 g, 196,6 mmol) en DMF (164 ml, 98,3 mmol) y se calentaron a 90 °C durante 40 min bajo N₂. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 250 ml de agua y hielo, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido beige se enjuagó con agua y se
- 10 secó al vacío para dar 1-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (27,9 g, rendimiento del 98 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 285,1 (M+H).

Etapa B. 3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. Se selló un matraz que

contenía 1-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,00 g, 3,52 mmol) y Pd/C (749 mg, 0,35 mmol, 5 % en peso) y se purgó con N₂. Se agregaron MeOH (13 ml) y formiato de amonio (1,11 g, 17,6 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró sobre diatomita, se eluyó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío para obtener 3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (833 mg, rendimiento del 93 %) como un polvo blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 255,2 (M+H).

Ejemplo 22 (I25)

N-(2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina

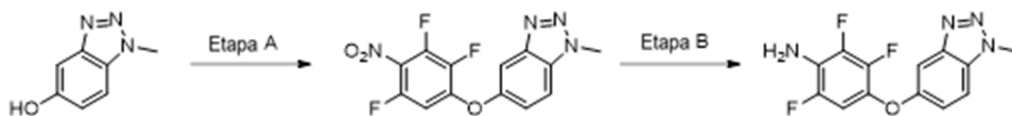


Etapa A. 6-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol. Una solución de 1-fluoro-5-metoxi-2-metil-4-nitrobenceno (0,969 g, 5,23 mmol), 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ol (775 mg, 5,23 mmol), Cs₂CO₃ (2,05 g, 6,28 mmol) e IPA (10,0 ml) se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0 % a 100 %) para obtener 6-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (1,10 g, rendimiento del 66 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 314,1 (M+H).

Etapa B. 2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)anilina. Se suspendieron 5-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (950 mg, 3,03 mmol) y Pd/Al₂O₃ al 5 % (645 mg, 303 μmol) en MeOH (15,2 ml) y barbotaron con gas H₂ durante 10 min. La reacción se selló, se agitó bajo H₂ (1 atm) a 25 °C durante 16 h y se filtró para obtener 2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)anilina (453 mg, rendimiento del 53 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 284,1 (M+H).

Ejemplo 23 (I26)

2,3,6-trifluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina

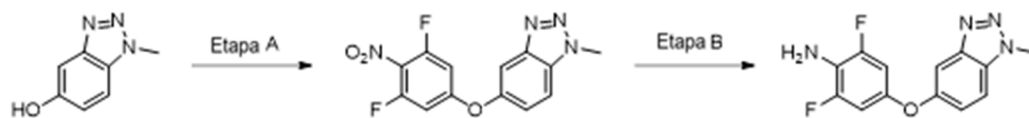


Etapa A. 1-metil-5-(2,3,5-trifluoro-4-nitrofenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 1,2,3,5-tetrafluoro-4-nitrobenceno (500 mg, 2,56 mmol), 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ol (382 mg, 2,56 mmol) y sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (87 mg, 0,26 mmol) en DCM (12,8 ml) se añadió NaOH (2 M ac., 1,3 ml). La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 1-metil-5-(2,3,5-trifluoro-4-nitrofenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (143 mg, 17 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 325,0 (M+H).

Etapa B. 2,3,6-trifluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. Se burbujeó una suspensión de 1-metil-5-(2,3,5-trifluoro-4-nitrofenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (143 mg, 0,44 mmol) y Pd/C (141 mg, 0,13 mmol, 10 % en peso) en MeOH (4,4 ml) se barbotó con H₂ durante 10 minutos. La reacción se selló y se agitó a 23 °C bajo H₂ (1 atm) durante 17,5 h. La reacción se filtró sobre Celite y la almohadilla se lavó con MeOH (15 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener 2,3,6-trifluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (125 mg, 96 %) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 295,1 (M+H).

Ejemplo 24 (I27)

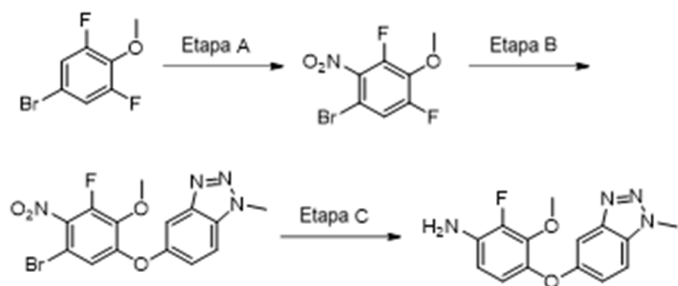
2,6-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



2,6-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 23, Etapas A a B, sustituyendo 1,2,3,5-tetrafluoro-4-nitrobenceno por 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno para obtener 2,6-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (56 mg, 11 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 277,1 (M+H).

Ejemplo 25 (I28)

2-fluoro-3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



Etapa A. 1-bromo-3,5-difluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno. Una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benceno (4,0 g, 17,9 mmol) en H_2SO_4 (30 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió KNO_3 (2,18 g, 21,5 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 h a 25 °C y se vertió lentamente en H_2O (100 ml) a 0 °C. La solución acuosa se neutralizó (pH 7) utilizando NaHCO_3 y el producto se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-bromo-3,5-difluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno (4,2 g, rendimiento del 88 %) en forma de aceite amarillo.

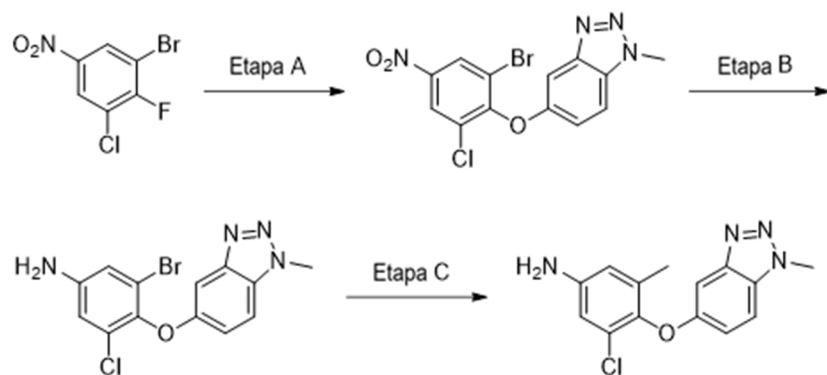
Etapa B. 5-(5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 1-bromo-3,5-difluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno (2,00 g, 7,46 mmol) y 1-metilbenzotriazol-5-ol (0,67 g, 4,48 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (2,06 g, 14,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5-(5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metil-benzotriazol (450 mg, 1,13 mmol, rendimiento del 25 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 397,0, 398,9 (M+H).

Etapa C. 2-fluoro-3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. A una solución de 5-(5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metil-benzotriazol (200 mg, 0,50 mmol) en THF (50 ml) se añadió Pd/C al 10 % (200 mg, 25 μmol). El matraz se evacuó y se rellenoó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C en una atmósfera de H_2 (3 atm), y la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite eluyendo con MeOH (50 ml). El material bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM al 10 %) para obtener 2-fluoro-

3-metoxi-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina (50 mg, rendimiento del 34 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 289,0 (M+H)

Ejemplo 26 (I103)

5 3-cloro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



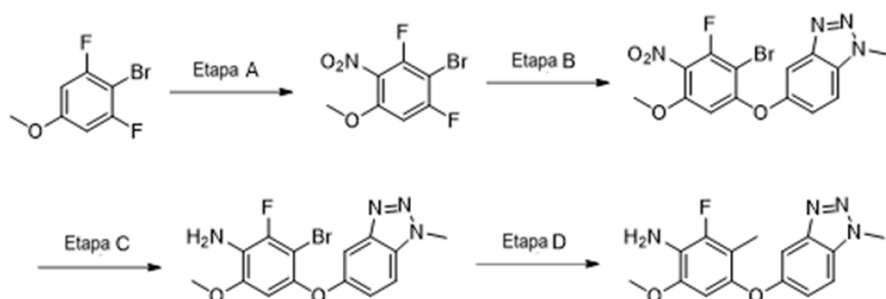
Etapa A. 5-(2-bromo-6-cloro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenceno (200 mg, 0,79 mmol) y 1-metilbenzotriazol-5-ol (117 mg, 0,79 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (512 mg, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua, se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-(2-bromo-6-cloro-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (290 mg, rendimiento del 94 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 383,0, 384,9 (M+H).

Etapa B. 3-bromo-5-cloro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. A una solución de 5-(2-bromo-6-cloro-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (290 mg, 0,74 mmol) en EtOH (6 ml) y agua (2 ml) se añadió NH₄Cl (238 mg, 4,45 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se añadió Fe (207 mg, 3,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, se diluyó con MeOH (20 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida. El producto bruto se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (12 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-bromo-5-cloro-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina 4 (255 mg, rendimiento del 93 %) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 353,0, 355,0 (M+H).

Etapa C. 3-cloro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. A una solución de 3-bromo-5-cloro-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina (255 mg, 0,69 mmol) y ácido metilborónico (41 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se añadieron K₂CO₃ (191 mg, 1,38 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 69 µmol). La reacción se purgó con N₂ y se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 25 % a 50 %) para obtener el producto 3-cloro-5-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina (115 mg, rendimiento del 55 %) en forma de sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 289,2 (M+H).

Ejemplo 27 (I104)

15 2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



Etapa A. 2-bromo-1,3-difluoro-5-metoxi-4-nitrobenceno. A una solución helada de 2-bromo-1,3-difluoro-5-metoxibenceno (8,00 g, 35,9 mmol) en DCM (80 ml) se añadió HNO₃ fumante (8,99 ml, 199 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (200 ml) y se basificó con NaHCO₃ ac. sat. (pH = 8). El producto se extrajo con DCM (60 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 4 %) para proporcionar 2-bromo-1,3-difluoro-5-metoxi-4-nitrobenceno (9,0 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco.

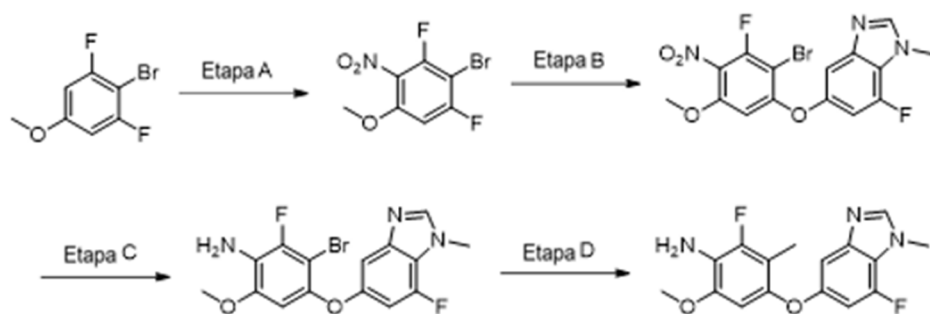
Etapas B a D. 2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina.

Preparado de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 26, sustituyendo 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzoceno por 2-bromo-1,3-difluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoceno para obtener 2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (180 mg, rendimiento del 64 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 302,8 (M+H).

5

Ejemplo 28 (I105)

2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-6-metoxi-3-metilanilina



Etapas A a D. 2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-6-metoxi-3-metilanilina.

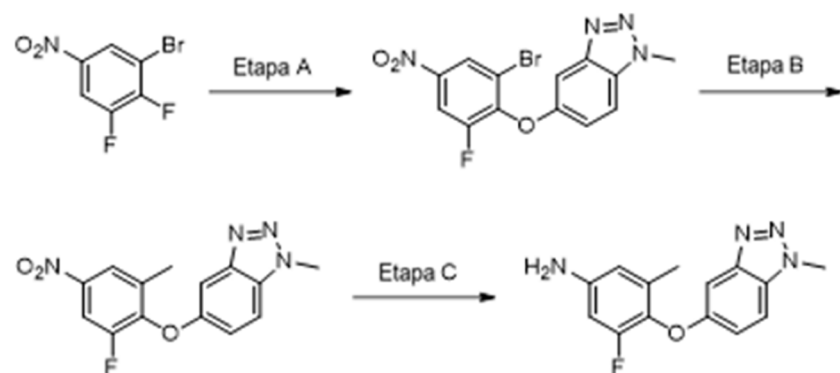
10

Preparado de acuerdo con las Etapas A a D del Ejemplo 27, sustituyendo 1-metilbenzotriazol-5-ol por 7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ol para proporcionar 2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-6-metoxi-3-metilanilina (225 mg, rendimiento del 45 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 320,0 (M+H).

15

Ejemplo 29 (I106)

3-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina

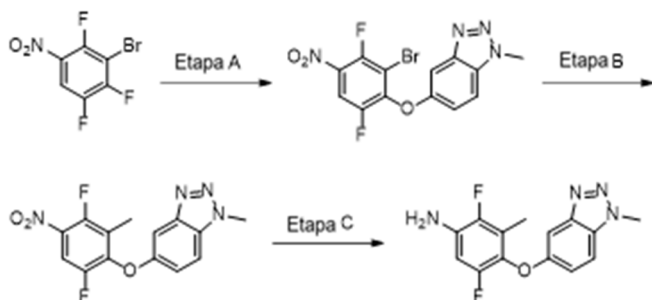


Etapas A. 5-(2-bromo-6-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 1-bromo-2,3-difluoro-5-nitrobenzoceno (200 mg, 0,84 mmol) y 1-metilbenzotriazol-5-ol (139 mg,

- 0,84 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió K_2CO_3 (290 mg, 2,10 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la mezcla de la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 50 % y MeOH/DCM al 2 %) para obtener 5-(2-bromo-6-fluoro-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (1,55 g, rendimiento del 70 %) en forma de sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 367,0, 368,9 (M+H).
- 10 Etapa B. A una solución de 5-(2-bromo-6-fluoro-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (300 mg, 0,80 mmol) y ácido metilborónico (57 mg, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (58 mg, 80 μ mol) y K_2CO_3 (275 mg, 1,99 mmol). La reacción se purgó con N_2 , se agitó a 90 °C durante 2 h y se inactivó con H_2O (100 ml). Se separó la mezcla bifásica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se
- 15 secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 20 % a 50 %) para obtener 5-(2-fluoro-6-metil-4-nitrofenoxi)-1-metilbenzotriazol (300 mg, rendimiento del 23 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 303,0 (M+H).
- 20 Etapa C. A una solución de 5-(2-fluoro-6-metil-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (230 mg, 0,71 mmol) en EtOH (2 ml) y H_2O (2 ml) se añadieron Fe (157 mg, 2,81 mmol) y NH_4Cl (151 mg, 2,82 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y la suspensión se filtró eluyendo con EtOH (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener 3-fluoro-5-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina (360 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-
- 25 ES+APCI, Pos): m/z 273,1 (M+H).

Ejemplo 30 (I107)

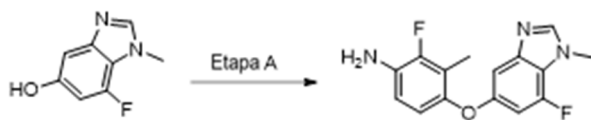
2,5-difluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



Etapas A a C. 2,5-difluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 29, Etapas A a C, sustituyendo el 1-bromo-2,3-difluoro-5-nitrobenceno por 3-bromo-1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno para obtener 2,5-difluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (1,60 g, rendimiento del 77 %) como un sólido rosa. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 291,1 (M+H).

Ejemplo 31 (I108)

2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina



10

15

20

Etapa A. 2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina. A un matraz que contenía 7-fluoro-1-metil-benzimidazol-5-ol (772 mg, 4,29 mmol), 2-fluoro-4-yodo-3-metilanilina (1 g, 3,57 mmol), CuI (204 mg, 1,07 mmol), ácido picolínico (88 mg, 0,72 mmol) y K₃PO₄ (1,52 g, 7,14 mmol) se añadió DMSO (15 ml) a 25 °C. La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y la mezcla de la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 75 %) para obtener 2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-benzimidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina (500 mg, rendimiento del 45 %) en forma de sólido rosa. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 290,2 (M+H).

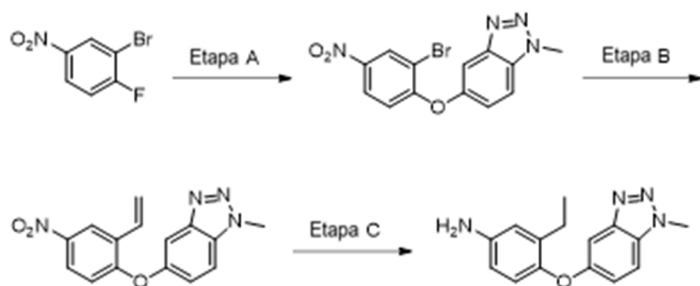
Los intermedios I108-I115 de la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 31, Etapa A.

Tabla 12: Lista de compuestos intermedios I108 a I115

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I108		2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	290,2 (M+H)
I109		2-fluoro-4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	305,1 (M+H)
I110		2-fluoro-4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina	305,0 (M+H)
I111		4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-2-fluoro-3-metilanilina	308,9 (M+H)
I112		4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilanilina	309,1 (M+H)
I113		2-fluoro-3-metil-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	276,1 (M+H)
I114		2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	276,1 (M+H)
I115		2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina	

Ejemplo 32 (I116)

- 5 3-etil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina



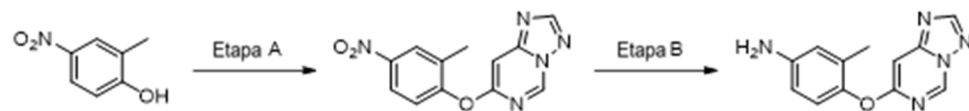
Etapa A. 5-(2-bromo-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,00 g, 4,55 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,26 g, 9,09 mmol) y 1-metilbenzotriazol-5-ol (0,68 g, 4,55 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 25 %) para obtener 5-(2-bromo-4-nitrofenoxi)-1-metilbenzotriazol 3 (800 mg, rendimiento del 50 %) en forma de sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 349,0, 351,0 (M+H).

Etapa B. 1-metil-5-(4-nitro-2-vinilfenoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. A una solución de 5-(2-bromo-4-nitro-fenoxi)-1-metil-benzotriazol (700 mg, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (145 mg, 0,20 mmol), Na_2CO_3 (425 mg, 4,01 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (322 mg, 2,41 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 25 %) para obtener 1-metil-5-(4-nitro-2-vinilfenoxi)benzotriazol (500 mg, rendimiento del 79 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 297,2 (M+H).

Etapa C. 3-etil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina. A una solución de 1-metil-5-(4-nitro-2-vinil-fenoxi)benzotriazol (500 mg, 1,57 mmol) en MeOH se añadió Pd/C al 10 % (1 g). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La reacción se agitó a 20 °C durante 30 min y se filtró a través de Celite eluyendo con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 30 %) para obtener 3-etil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina 5 (230 mg, rendimiento del 52 %) en forma de aceite incoloro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 269,3 (M+H).

Ejemplo 33 (I117)

4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina

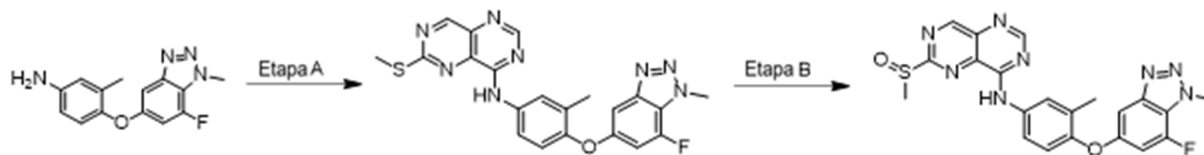


- 5 Etapa A. 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina. Una solución de 2-metil-4-nitrofenol (5,94 g, 38,8 mmol), 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (5,00 g, 32,3 mmol) y K_2CO_3 (11,2 g, 80,9 mmol) en MeCN (50 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH ac. 2 M (25 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. Al concentrar el
- 10 producto a sequedad se obtuvo 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (2,87 g, rendimiento del 31 %) como un sólido amarillo.

- Etapa B. 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina. A una solución de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (2,00 g, 7,37 mmol) en EtOH (30 ml) y agua (10 ml)
- 15 se añadieron Fe (1,24 g, 22,1 mmol) y NH_4Cl (1,97 g, 36,9 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con EtOH (10 ml) y los volátiles se eliminaron al vacío. Se añadió agua (20 ml), el producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y los compuestos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
- 20 sílice (EtOAc/heptanos al 25 % a 60 %) para obtener 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina (0,92 g, rendimiento del 51 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 242,3 (M+H).

Ejemplo 34 (I29)

- 25 N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina

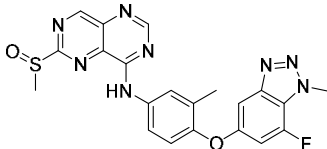


Etapa A. N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metilanilina (130 mg, 0,48 mmol) y 4-cloro-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidina (203 mg, 0,96 mmol) en IPA (5 ml) se añadió DIPEA (250 µl, 1,43 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MeCN (5 ml) a 25 °C durante 30 min. La filtración proporcionó N-[4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (190 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 449,2 (M+H).

Etapa B. N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de N-[4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (270 mg, 0,60 mmol) en MeCN (3 ml) y H₂O (3 ml) se añadió Oxone (242 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 h, se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (15 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-[4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (190 mg, rendimiento del 68 %) como una goma amarilla. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 465,1 (M+H).

Los intermedios I29-I46 e I118-I144 de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 34, Etapas A a B. La Etapa A puede llevarse a cabo utilizando DIPEA, TEA o Cs₂CO₃ como base. Dependiendo del sustrato, se aisló el sulfóxido o la sulfona. Ambos estados de oxidación son competentes en reacciones posteriores.

Tabla 3: Lista de compuestos intermedios I29-I46, I117-I144

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I29		N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,1 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I30		N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,0 (M+H)
I31		N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	483,3 (M+H)
I32		N-(2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	477,1 (M+H)
I33		N-(2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	476,2 (M+H)
I34		N-(2-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,0 (M+H)
I35		6-(metilsulfinil)-N-(2,3,6-trifluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	487,1 (M+H)
I36		N-(2,6-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	469,1 (M+H)
I37		N-(2-fluoro-3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	481,1 (M+H)
I38		N-(2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	451,0 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I39		N-(2-cloro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	467,2 (M+H)
I40		N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	482,3 (M+H)
I41		N-(2,5-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	469,1 (M+H)
I42		N-(4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	501,1 (M+H)
I43		N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	499,1 (M+H)
I44		N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	480,2 (M+H)
I45		N-(2,3-dimetil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	477,0 (M+H)
I46		N-(5-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-	501,3 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		amina	
I118		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	449,2 (M+H)
I119		N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	481,0 (M+H)
I120		N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	462,1 (M+H)
I121		N-(3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	478,1 (M+H)
I122		N-(3-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	501,0 (M+H)
I123		N-(4-((7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	477,2 (M+H)
I124		N-(3-etil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	461,1 (M+H)

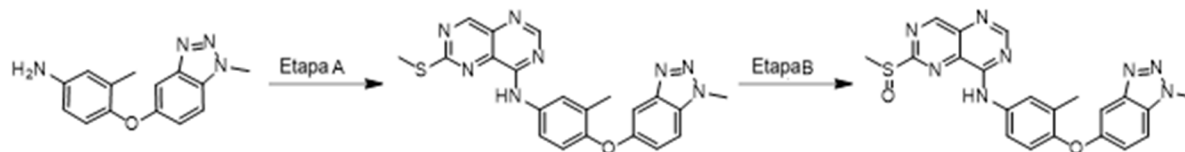
ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I125		N-(2-fluoro-3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,3 (M+H)
I126		N-(4-((6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,1 (M+H)
I127		N-(4-((1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	461,2 (M+H)
I128		N-(4-((4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,2 (M+H)
I129		N-(4-((3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	461,1 (M+H)
I130		N-(4-((1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	461,2 (M+H)
I131		N-(4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	479,2 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I132		N-(2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	495,1 (M+H)
I133		N-(3-metil-4-((2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	447,2 (M+H)
I134		N-(4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	479,1 (M+H)
I135		N-(3-cloro-5-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	485,2 (M+H)
I136		N-(3-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,2 (M+H)
I137		N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	482,3 (M+H)
I138		N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	495,1 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I139		N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	497,0 (M+H)
I140		N-(4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	500,9 (M+H)
I141		N-(2-fluoro-4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	496,9 (M+H)
I142		N-(3-metil-4-((6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	447,3 (M+H)
I143		N-(3-metil-4-((3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	448,1 (M+H)
I144		N-(3-metil-4-((1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	501,1 (M+H)

Ejemplo 35 (I47)

N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina

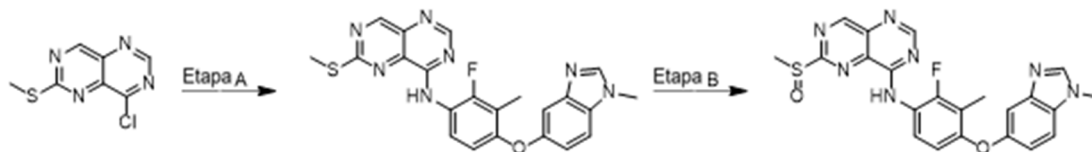


Etapa A. N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (21,0 g, 82,6 mmol) y 8-cloro-2-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidina (26,3 g, 124 mmol) en DMF (413 ml) se añadió TEA (13,8 ml, 99,1 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 2,5 h, se enfrió a 0 °C y se añadió agua (500 ml). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con agua. Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío a 40 °C para obtener N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (33,6 g, rendimiento del 95 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 431,2 (M+H).

Etapa B. N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. Una solución de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (51,9 g, 121 mmol) en DCM (603 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente durante 2 horas una solución de mCPBA (29,1 g, 127 mmol, 75 % en peso) en DCM (300 ml). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió lentamente tiosulfato de sodio (1 M, 1 l) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió lentamente MeOH (300 ml) para solubilizar los sólidos y se separaron las capas. Los compuestos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (47,8 g, rendimiento del 89 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 447,2 (M+H).

Ejemplo 36 (I48)

N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina



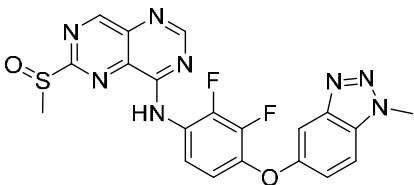
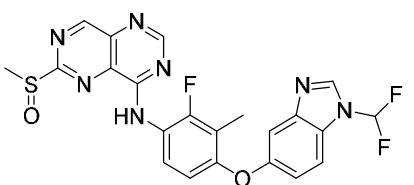
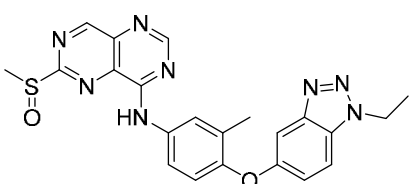
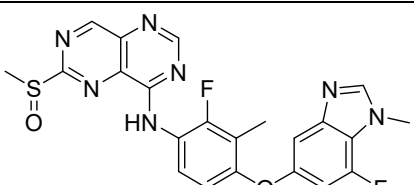
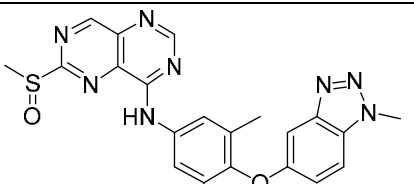
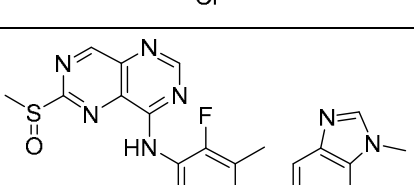
Etapa A. N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbencimidazol-5-il)oxianilina (250 mg, 0,92 mmol) y 4-cloro-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidina (600 mg, 2,82 mmol) en n-BuOH (5 ml) se añadió TFA (0,21 ml, 2,83 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante TLC preparativa con gel de sílice (MeOH/DCM al 10 %) para obtener N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzimidazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (210 mg, rendimiento del 51 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 448,1 (M+H).

Etapa B. N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 34, Etapa B, sustituyendo N-[4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina por N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbencimidazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfanil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina para dar N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbencimidazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (150 mg, rendimiento del 72 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 464,0 (M+H).

Los intermedios I48-I50, I145-I148 de la Tabla 4 a continuación se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 36, Etapas A a B.

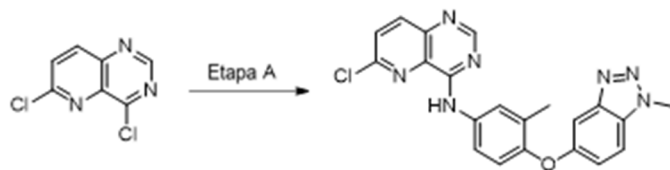
Tabla 4: Lista de compuestos intermedios I48-I50, I144-I147

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I48		N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-	464,0

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		amina	
I49		N-(2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	469,1
I50		N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	500,0
I145		N-(4-((1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	461,2 (M+H)
I146		N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	482,1 (M+H)
I147		N-(3-cloro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	481,1 (M+H)
I148		N-(2-fluoro-3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina	465,3 (M+H)

Ejemplo 37 (I51)

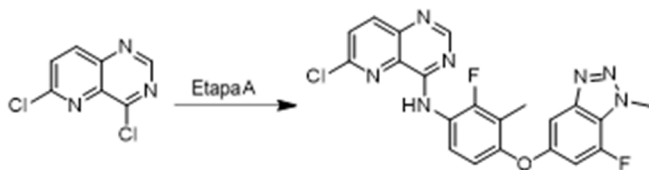
6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



Se suspendieron 4,6-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (2,36 g, 11,8 mmol) y 3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (3,00 g, 11,8 mmol) en IPA (29,5 ml) y se calentaron a 85 °C durante 40 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la suspensión se filtró al vacío y el precipitado se lavó con MTBE. El filtrado se concentró al vacío y el sólido se lavó con MTBE. Los dos cultivos de sólido se combinaron para obtener 6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (5,16 g, rendimiento cuantitativo) en forma de polvo fino amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 418,1 (M+H).

10 Ejemplo 38 (I52)

6-cloro-N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



Etapa A. 6-cloro-N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4,6-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (55 mg, 0,28 mmol) y 2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi)-3-metilfenil (80 mg, 0,28 mmol) en IPA (5 ml) se añadió DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante suspensión en EtOAc (5 ml) a 25 °C durante 10 minutos. Tras la filtración, el sólido se secó para obtener 6-cloro-N-[2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi)-3-metil-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (135 mg, rendimiento del 79 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 454,3 (M+H).

Los intermedios I52, I149-I164 de la Tabla 13 a continuación se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa A.

Tabla 13: Lista de compuestos intermedios I52, I149-I164

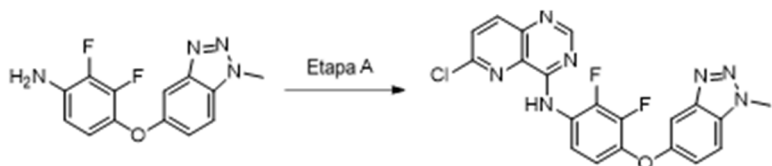
ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I52		6-cloro-N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	454,3 (M+H)
I149		6-cloro-N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	436,2 (M+H)
I150		6-cloro-N-(3-cloro-5-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	456,1 (M+H)
I151		6-cloro-N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	436,1 (M+H)
I152		6-cloro-N-(3-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-5-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	436,2 (M+H)
I153		6-cloro-N-(4-((6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	436,2 (M+H)
I154		6-cloro-N-(2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	448,1 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I155		6-cloro-N-(4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	450,2 (M+H)
I156		6-cloro-N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	454,1 (M+H)
I157		6-cloro-N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	468,0 (M+H)
I158		6-cloro-N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	454,1 (M+H)
I159		6-cloro-N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	472,1 (M+H)
I160		6-cloro-N-(2,5-difluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	454,1 (M+H)
I161		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	405,1 (M+H)
I162		6-cloro-N-(2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I163		6-cloro-N-(2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	439,1 (M+H)
I164		6-cloro-N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	439,1 (M+H)

Ejemplo 39 (I53)

6-cloro-N-(2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



5

6-cloro-N-(2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 2,3-difluoro-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina (140 mg, 0,51 mmol) y 4,6-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (101 mg, 0,51 mmol) en n-BuOH (5 ml) se añadió TFA (38 µl, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se basificó con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 15 %) para dar 6-cloro-N-[2,3-difluoro-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (128 mg, rendimiento del 55 %) como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 440,0 (M+H).

10

15

Los intermedios I53, I165-I172 de la Tabla 14 siguiente se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 39, Etapa A.

20 Tabla 14: Lista de compuestos intermedios I53, I165-I172

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I53		6-cloro-N-(2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	440,0 (M+H)
I165		6-cloro-N-(5-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	456,1 (M+H)
I166		6-cloro-N-(4-((3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	432,1 (M+H)
I167		6-cloro-N-(4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	454,1 (M+H)
I168		6-cloro-N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	452,9 (M+H)
I169		6-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	466,1 (M+H)
I170		6-cloro-N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	471,1 (M+H)
I171		6-cloro-N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-6-metoxi-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	483,2 (M+H)

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I172		6-cloro-N-(4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina	472,2 (M+H)

Ejemplo 40 (I173)

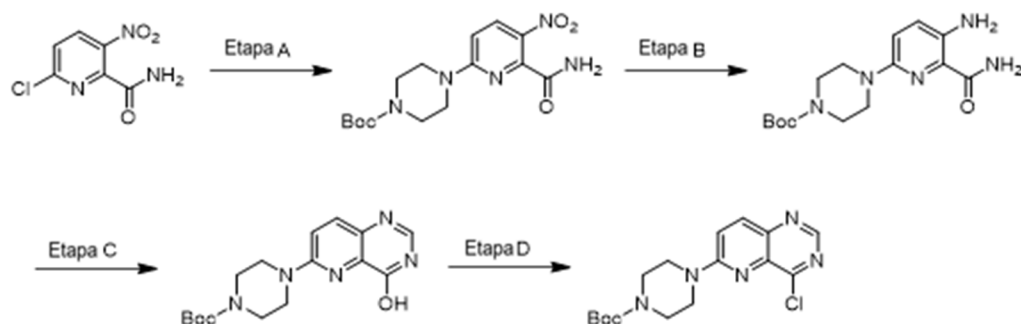
6-fluoro-N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



Etapa A. 6-fluoro-N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 6-cloro-N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (140 mg, 0,32 mmol) en DMSO (6 ml) se añadieron KF (93,3 mg, 1,61 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,61 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 6-fluoro-N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]piramida in-4-amina 7 (200 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 420,1 (M+H).

15 Ejemplo 41 (I54)

4-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. 4-(6-carbamoyl-5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución

de 6-cloro-3-nitro-piridina-2-carboxamida (1,00 g, 4,96 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió DIPEA (2,59 ml, 14,9 mmol) y terc-butil piperazina-1-carboxilato (1,39 g, 7,44 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h, se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-(6-carbamoil-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 352,0 (M+H).

Etapa B. 4-(5-amino-6-carbamoilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(6-carbamoil-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 5,12 mmol) en EtOH (20 ml) y H₂O (10 ml) se añadió polvo de Fe (1,14 g, 20,5 mmol) y NH₄Cl (1,10 g, 20,5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta del filtrado se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(5-amino-6-carbamoil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 4 (1,8 g, cuant.) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 322,1 (M+H).

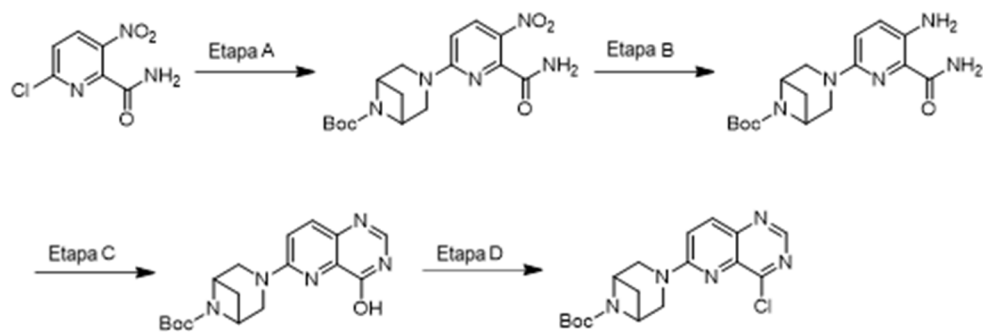
Etapa C. 4-(8-hidroxipirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se calentó una solución de 4-(5-amino-6-carbamoil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 5,29 mmol) en CH(OEt)₃ (20 ml) a 100 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 25 % a 35 %) para obtener 4-(4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, rendimiento del 60 %) en forma de sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 332,1 (M+H).

Etapa D. 4-(8-cloropirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 4-(4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (527 mg, 1,51 mmol) en tolueno (10 ml) se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadieron POCl₃ (0,18 ml, 1,96 mmol) y DIPEA (1,31 ml, 7,54 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y se concentró al vacío para obtener 4-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

de terc-butilo (800 mg, cuant.) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 350,0 (M+H).

Ejemplo 42 (I55)

- 5 3-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo



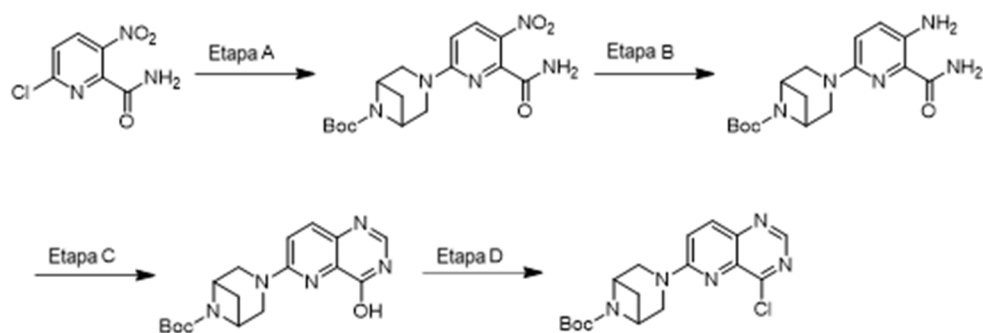
3-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 41, Etapas A a D, sustituyendo piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo para proporcionar

- 10 3-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (350 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite negro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 362,0 (M+H).

Ejemplo 43 (I56)

- 15 6-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo



6-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo.

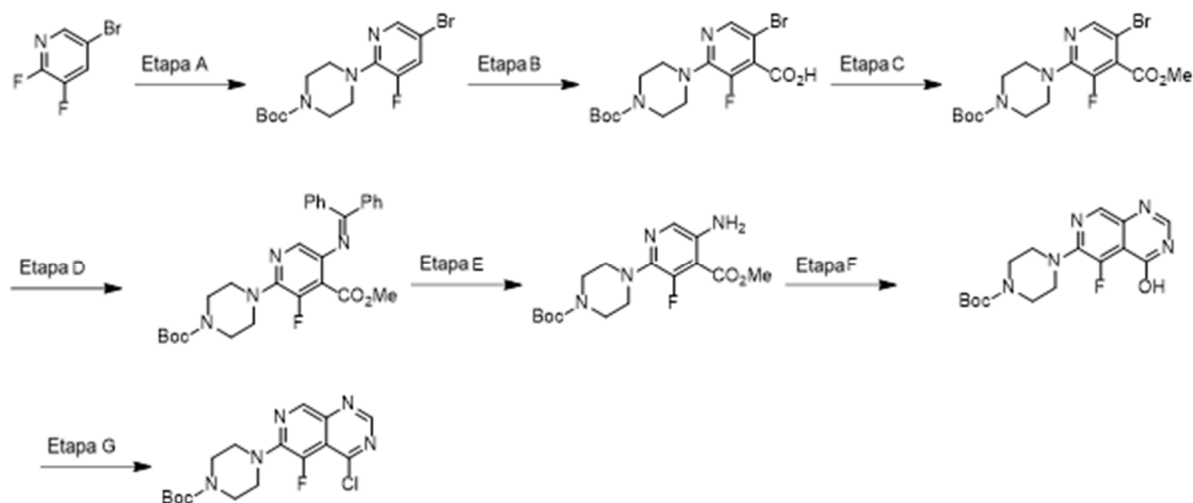
Preparado de acuerdo con las Etapas A a D del Ejemplo 41, sustituyendo piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo para

- 20 obtener 6-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (420 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI,

Pos): m/z 362,0 (M+H).

Ejemplo 44 (I57)

4-(4-cloro-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



5

Etapa A. 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (10,0 g, 51,6 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron K_2CO_3 (9,26 g, 67,0 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,60 g, 51,6 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h, se inactivó lentamente con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 30 %) para obtener 4-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (11 g, rendimiento del 59 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 304,1 (M+H-^tBu).

10

15

Etapa B. Ácido 5-bromo-2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-fluoroisonicotínico. Una solución de 4-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 27,8 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LDA (2 M en THF, 20,8 ml, 41,6 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se añadió CO_2 sólido (1,22 g, 27,8 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó lentamente con NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se calentó a 25 °C y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y

20

se concentraron al vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 90 %) para obtener ácido 5-bromo-2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-fluoro-piridina-4-carboxílico (8,0 g, rendimiento del 71 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 348,0 (M+H-^tBu).

5

Etapa C. 4-(5-bromo-3-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de ácido 5-bromo-2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-fluoro-piridina-4-carboxílico (8,0 g, 19,8 mmol) en DMF (80 ml) se añadieron K₂CO₃ (5,47 g, 39,6 mmol) y MeI (6,16 ml, 99,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 20 %) para obtener 4-(5-bromo-3-fluoro-4-metoxicarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, rendimiento del 72 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 364,1 (M+H-^tBu).

15

Etapa D. 4-(5-((difenilmetileno)amino)-3-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 4-(5-bromo-3-fluoro-4-metoxicarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 12,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (1,09 g, 1,20 mmol), Xantphos (1,04 g, 1,79 mmol), Cs₂CO₃ (9,74 g, 30,0 mmol) y difenilmetanamina (2,41 ml, 14,4 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener 4-[5-(benzidrilidenamino)-3-fluoro-4-metoxicarbonil-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, rendimiento del 94 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 519,5 (M+H).

20

25

30

Etapa E. 4-(5-amino-3-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-[5-(benzidrilidenoamino)-3-fluoro-4-metoxicarbonil-2-

piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, 11,2 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (20 ml) se añadió HCl 2 M (11,2 ml, 22,4 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se neutralizó (pH 7) con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener 4-(5-amino-3-fluoro-4-metoxycarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, rendimiento del 78 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 355,2 (M+H).

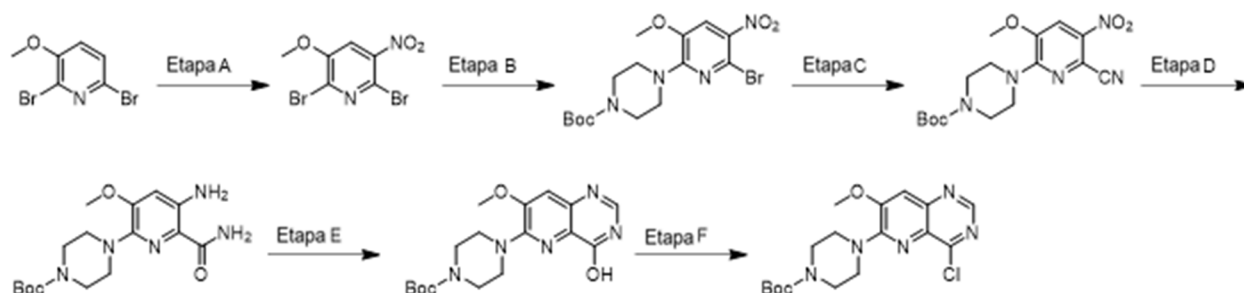
10 Etapa F. 4-(5-fluoro-4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(5-amino-3-fluoro-4-metoxycarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 8,47 mmol) en 2-metoxietanol (30 ml) se añadieron NaOAc (2,08 g, 25,4 mmol) y clorhidrato de formamidina (2,73 g, 33,9 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 110 °C, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas
15 se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener 4-(5-fluoro-4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, rendimiento del 64 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 294,0 (M+H-^tBu).

20

Etapa G. 4-(4-cloro-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(5-fluoro-4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 5,15 mmol) en PhMe (20 ml) se añadieron DIPEA (4,5 ml, 25,8 mmol) y POCl₃ (0,58 ml, 6,18 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C, se inactivó lentamente con
25 NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener 4-(4-cloro-5-fluoro-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, rendimiento del 58 %) como un
30 sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 368,2 (M+H).

Ejemplo 45 (I58)

4-(4-cloro-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina. Se añadió ácido nítrico (32,9 ml, 732 mmol) gota a gota a ácido sulfúrico helado (30 ml), seguido de la adición en porciones de 2,6-dibromo-3-metoxi-piridina (7,50 g, 28,1 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, 10 min a 10 °C y 2,5 h a 60 °C. La reacción se vertió lentamente en agua con hielo (200 ml) y se recogió el precipitado amarillo, se lavó con agua (800 ml) y se secó al vacío para obtener 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitro-piridina (3,32 g, rendimiento del 36 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 312,6 (M+H).

Etapa B. 4-(6-bromo-3-metoxi-5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitro-piridina (1,00 g, 3,21 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron K₂CO₃ (1,33 g, 9,62 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (597 mg, 3,21 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(6-bromo-3-metoxi-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, rendimiento del 88 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 439,0 (M+Na⁺).

Etapa C. 4-(6-ciano-3-metoxi-5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(6-bromo-3-metoxi-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 4,07 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió CuCN (438 mg, 4,89 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(6-ciano-3-metoxi-5-nitro-2-

piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,22 g, rendimiento del 68 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 386,0 (M+Na⁺).

Etapa D. 4-(5-amino-6-carbamoil-3-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(6-ciano-3-metoxi-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,22 g, 3,36 mmol) en EtOH (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió polvo de Fe (937 mg, 16,8 mmol) y NH₄Cl (1,80 g, 33,6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-(5-amino-6-carbamoil-3-metoxi-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, rendimiento del 73 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 352,1 (M+H).

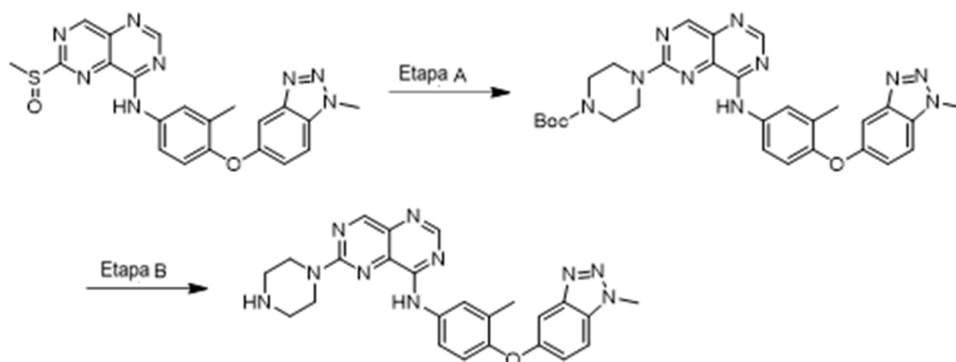
Etapa E. 4-(4-hidroxi-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 4-(5-amino-6-carbamoil-3-metoxi-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 3,24 mmol) en CH(OEt)₃ (15 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 5 % a 10 %) para obtener 4-(4-hidroxi-7-metoxi-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, rendimiento del 27 %) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 362,3 (M+H).

Etapa F. Clorhidrato de 4-(4-cloro-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(4-hidroxi-7-metoxi-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (145 mg, 0,40 mmol) en tolueno (1 ml) se añadieron DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) y POCl₃ (0,37 ml, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de terc-butil 4-(4-cloro-7-metoxi-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (167 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 380,3 (M+H-HCl).

30 Ejemplo 46 (I59)

1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-

d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa A. 4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (5,10 g, 11,4 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,26 g, 22,8 mmol) en 1,4-dioxano (62 ml) se añadió DIPEA (3,98 ml, 22,8 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y se concentró al vacío. Los sólidos se purificaron utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/DCM al 0 % a 100 %) para dar 4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,41 g, rendimiento del 99 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 569,3 (M+H).

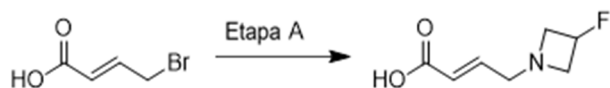
Etapa B. *N*-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (48,1 g, 84,6 mmol) en DCM (423 ml) se añadió TFA (65,2 ml, 846 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en MeOH/DCM al 20 % y se neutralizó (pH 7) con NaOH 1 M. Se separaron las capas y los compuestos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2x), agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) para obtener *N*-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (35,2 g, rendimiento del 89 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 469,3 (M+H).

Etapa alternativa B. Clorhidrato de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución helada de 4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 0,72 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl (4 M en EtOAc, 4 ml, 16 mmol).

- 5 La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (435 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 469,1 (M+H).

10 Ejemplo 47 (I60)

Ácido (E)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-enoico



- Etapa A. Ácido (E)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-enoico. A una solución de clorhidrato de 3-fluoroazetidina (500 mg, 4,48 mmol) y ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (740 mg, 4,48 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (3,12 ml, 7,93 mmol) gota a gota a 25 °C. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h y se concentró al vacío para obtener ácido (E)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-enoico (945 mg, cuant.) como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Neg): m/z 158,2 (M-H⁺).
- 15

20 Ejemplo 48 (I61)

1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



- Etapa A. 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de piperidin-4-ol (10,0 g, 98,9 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TEA (27,5 ml, 198 mmol) y cloruro de aciloilo (8,1 ml, 98,9 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó bajo N₂ durante 2 h a 0 °C y durante 12 h a 25 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 20 %/NH₄OH acuoso al 0,05 %) para obtener 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,5 g, rendimiento del 32 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-
- 25

ES+APCI, Pos): m/z 156,2 (M+H).

Ejemplo 49 (I174)

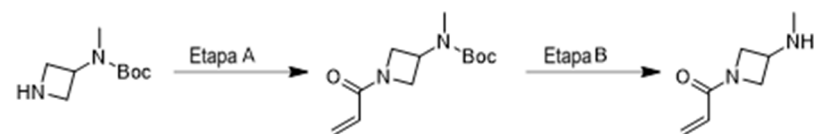
1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa A. 1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el ejemplo 48 sustituyendo piperidin-4-ol por pirrolidin-3-ol para proporcionar 1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1,02 g, rendimiento del 52 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 283,2 (2x M+H).

Ejemplo 50 (I62)

2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(metilamino)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona



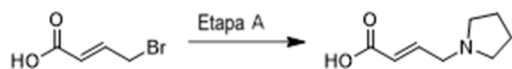
Etapa A. (1-acriloilazetidín-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo. A una solución de clorhidrato de N-(azetidín-3-il)-N-metil-carbamato de terc-butilo (300 mg, 1,35 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaHCO_3 ac. sat. (0,15 ml, 4,04 mmol). Después de la adición, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoilo (0,22 ml, 2,69 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h y se inactivó lentamente con NaHCO_3 ac. sat. (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (15 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener N-metil-N-(1-prop-2-enoilazetidín-3-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, rendimiento del 93 %) en forma de aceite amarillo claro.

Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(metilamino)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-metil-N-(1-prop-2-enoilazetidín-3-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 1,25 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío para obtener 1-[3-(metilamino)azetidín-1-il]prop-2-en-1-ona 2,2,2-trifluoroacetato (300 mg, 1,18 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de aceite amarillo claro.

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 141,0 (M+H-TFA).

Ejemplo 51 (I63)

5 Etapa A. Ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico



Etapa A. Ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico. A una solución de pirrolidina (0,33 ml, 3,97 mmol) y ácido (E)-4-bromoprop-2-enoico (400 mg, 2,65 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (1,38 ml, 7,95 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C, se agitó durante 1 h y se concentró al vacío para obtener ácido (E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoico (1,4 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Neg): m/z 154,2 (M-H⁺).

Ejemplo 52 (I64)

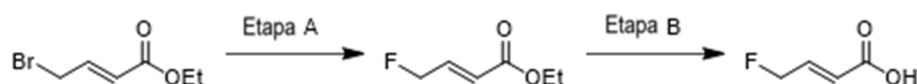
15 Ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico



Etapa A. Ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico. A una solución de KOH (408 mg, 7,27 mmol) en H₂O (4 ml) se añadió ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (300 mg, 1,82 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C, se agitó durante 1 h y se concentró al vacío para obtener ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico (510 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Neg): m/z 101,1 (M-H⁺).

Ejemplo 53 (I175)

25 Ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico



Etapa A. (E)-4-fluorobut-2-enoato de etilo. A una solución de AgF (986 mg, 7,77 mmol) seguido de MeCN (10 ml) se añadió una solución de (E)-4-bromobut-2-enoato de etilo (0,36 ml, 2,59 mmol) en MeCN (6 ml). El vial se purgó con N₂ y la reacción se agitó en la oscuridad a 25 °C durante 24 h. El disolvente se filtró y la torta del filtrado se lavó con DCM (20 ml). El

filtrado se concentró al vacío para proporcionar (E)-4-fluorobut-2-enoato de etilo 7 (340 mg, rendimiento del 99 %) como un aceite marrón.

- 5 Etapa B. Ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico. A una solución de (E)-4-fluorobut-2-enoato de etilo 7 (300 mg, 2,27 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml) se añadió LiOH•H₂O (286 mg, 6,81 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2,5 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M (15 ml) a pH = 4. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico 5 (60 mg, rendimiento del 25 %) como un aceite amarillo. (MM-ES+APCI, Neg): m/z 103,0 (M-H⁺).
- 10

Ejemplo 54 (I176)

(2S,3S)-2-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Etapa A. (2S,3S)-2-metil-3-((4-nitrofenil)sulfonamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (2S,3S)-3-amino-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 2,15 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadieron TEA (0,80 ml, 5,75 mmol) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (550 mg, 2,48 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las
- 20 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2S, 3S)-2-metil-3-[(2-nitrofenil)sulfonilamino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 285,9 (M+H-Boc).
- 25 Etapa B. (2S,3S)-2-metil-3-((N-metil-4-nitrofenil)sulfonamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (2S, 3S)-2-metil-3-[(2-nitrofenil)sulfonilamino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,56 mmol) en DMF (6 ml) se añadieron K₂CO₃ (500 mg, 3,62 mmol) y MeI (0,15 ml, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2S,3S)-2-metil-3-[metil-(2-nitrofenil)sulfonil-amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo 4 (710 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 299,8 (M+H-Boc).

5

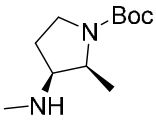
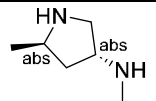
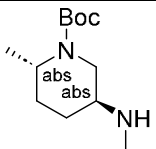
Etapas C. (2S,3S)-2-metil-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (2S,3S)-2-metil-3-[metil-(2-nitrofenil)sulfonil-amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,75 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadieron K₂CO₃ (700 mg, 5,06 mmol) y 2-fluorobenzenotiol (0,38 ml, 3,55 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 1 % a 20 %) para obtener (2S,3S)-2-metil-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, rendimiento del 82 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 159,1 (M+H-^tBu).

10

15

Los intermedios I176-I178 de la Tabla 15 a continuación se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 54, Etapas A a C.

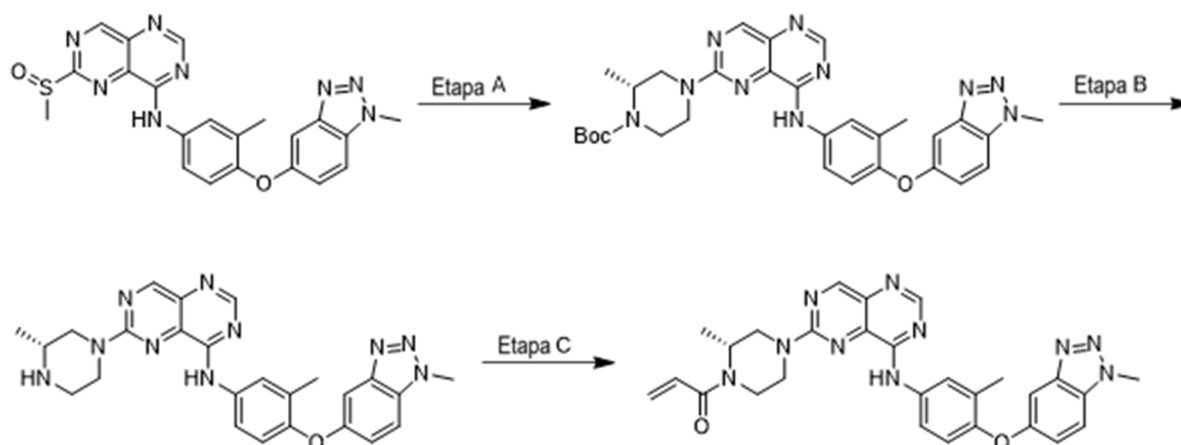
20 Tabla 15: Lista de intermedios I176-I178

ID int.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
I176		(2S,3S)-2-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	159,1 (M+H- ^t Bu)
I177		(2R,4R)-2-metil-4-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	159,1 (M+H- ^t Bu)
I178		(2S,5S)-2-metil-5-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	229,1 (M+H)

A continuación se describen las síntesis de los compuestos de Fórmula (I), (IA)-(ID), (IA-1), (IA-2), (IB-1) o (IB-2).

Ejemplo 55

- 5 (R)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 1)



- Etapa A. (R)-2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (80 mg, 0,14 mmol) y (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (42 mg, 0,21 mmol) en IPA (1,5 ml) se añadió DIPEA (45 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 100 %) para obtener (R)-2-metil-4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, rendimiento del 41 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 583,3 (M+H).

- Etapa B. Clorhidrato de (R)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de (R)-2-metil-4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg, 50 µmol) en DCM (1 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida para obtener (R)-N-

(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 483,3 (M+H-HCl).

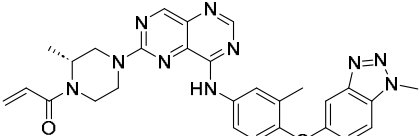
- 5 Etapa C. (*R*)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de clorhidrato de (*R*)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 58 μ mol) en DMF (1 ml) se añadió TEA (16 μ l, 116 μ mol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (4,7 μ l, 58 μ mol). La reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 0,5 h, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (0,2 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 30 % a 60 %/NH₄HCO₃ acuoso al 0,05 %). La liofilización proporcionó (*R*)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 537,1 (M+H).

Los compuestos 1-49 y 111-195 en la Tabla 4 a continuación se prepararon de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 55.

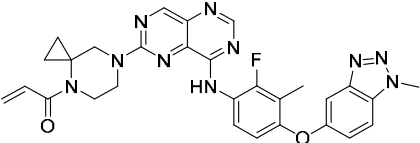
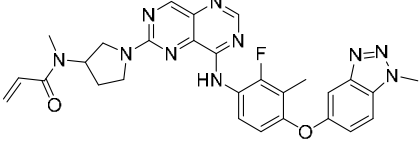
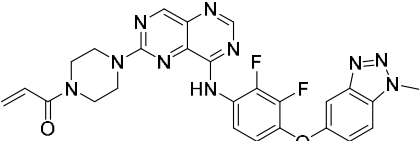
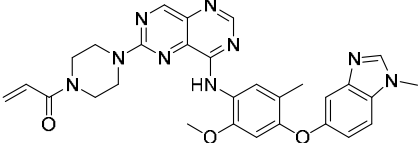
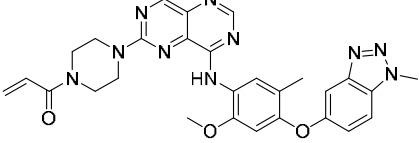
La Etapa A puede llevarse a cabo utilizando IPA, DMF, DMSO o 1,4-dioxano como disolvente.

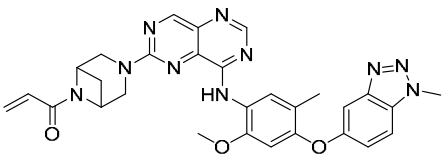
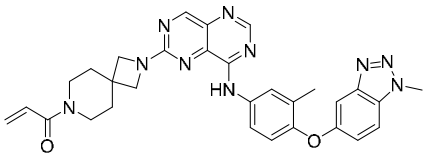
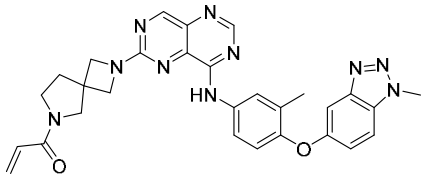
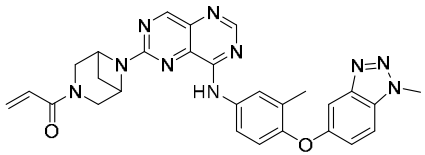
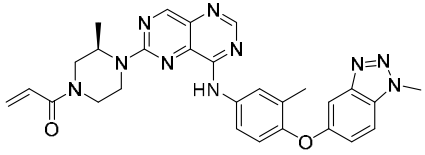
- 20 La desprotección de Boc (Etapa B) se puede realizar igualmente bien utilizando HCl (4 M en 1,4-dioxano o EtOAc) o TFA. En la Etapa C se puede emplear DMF o DCM indistintamente como disolvente. Las opciones de purificación incluyen HPLC preparativa C18, cromatografía en gel de sílice y/o TLC preparativa.

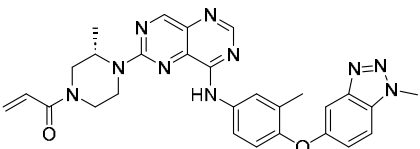
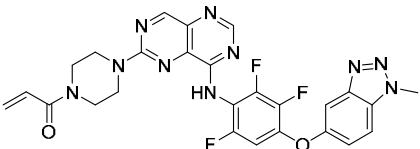
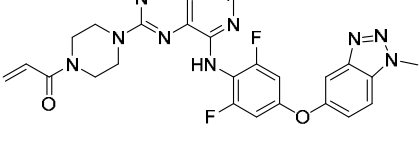
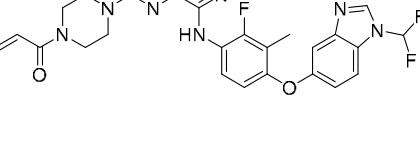
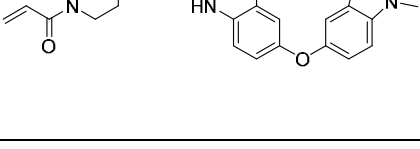
25 Tabla 4: Lista de compuestos 1-49, 111-195

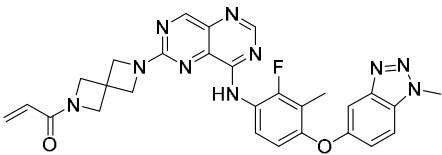
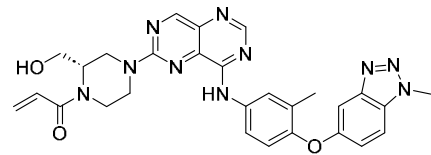
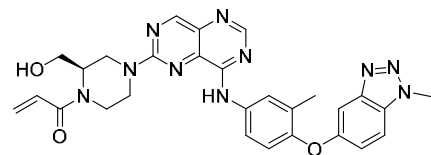
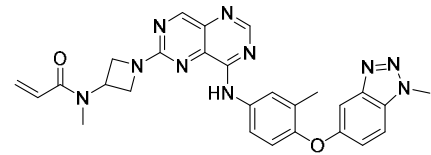
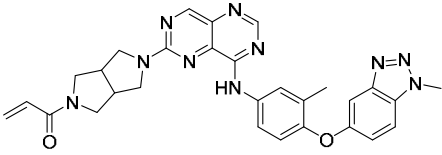
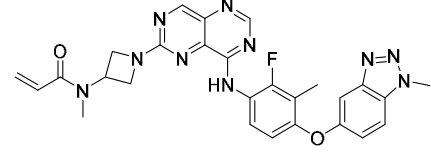
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
1		(<i>R</i>)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-	537,1 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		en-1-ona	
2		(S)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,1 (M+H)
3		1-(2,2-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,4 (M+H)
4		1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,1 (M+H)
5		1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	523,3 (M+H)
6		1-(4-(8-((2-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,2 (M+H)
7		1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,1 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	
8		1-(7-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)prop-2-en-1-ona	567,2 (M+H)
9		N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-N-metilacrilamida	555,1 (M+H)
10		1-(4-(8-((2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	545,1 (M+H)
11		2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(8-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	552,3 (M+H-TFA)
12		2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(8-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-	553,2 (M+H-TFA)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		en-1-ona	
13		1-(3-(8-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona	565,3 (M+H)
14		1-(2-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)prop-2-en-1-ona	563,3 (M+H)
15		1-(2-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona	549,3 (M+H)
16		1-(6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)prop-2-en-1-ona	535,2 (M+H)
17		(R)-1-(3-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-	537,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		en-1-ona	
18		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-(3-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H-TFA)
19		1-(4-(8-((2,3,6-trifluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	563,2 (M+H)
20		1-(4-(8-((2,6-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	545,2 (M+H)
21		1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	576,4 (M+H)
22		1-(4-(8-((2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	527,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
23		1-(6-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	553,3 (M+H)
24		(S)-1-(2-(hidroximetil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	553,4 (M+H)
25		(R)-1-(2-(hidroximetil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	553,4 (M+H)
26		N-metil-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)azetidin-3-il)acrilamida	523,3 (M+H)
27		1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)hexahidropirrol-2-il)prop-2-en-1-ona	549,2 (M+H)
28		N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)azetidin-3-il)-N-	541,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		metilacrilamida	
29		1-(4-(8-((2-cloro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	543,3 (M+H)
30		1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	558,4 (M+H)
31		1-(4-(8-((2,5-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	545,2 (M+H)
32		1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	569,3 (M+H)
33		1-(4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	559,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
34		(E)-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	537,5 (M+H)
35		2-metil-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,5 (M+H)
36		1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)prop-2-en-1-ona	531,4 (M+H)
37		2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	588,2 (M+H-TFA)
38		2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	570,3 (M+H-TFA)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
39		(R)-1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	602,3 (M+H)
40		2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	614,3 (M+H-TFA)
41		(R)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	584,3 (M+H)
42		1-(3-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	596,3 (M+H)
43		1-(4-(8-((4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	577,3 (M+H)

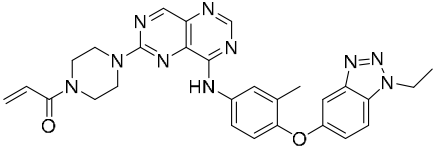
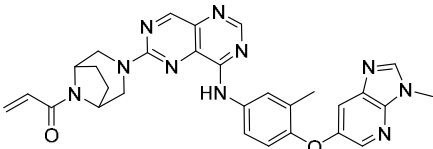
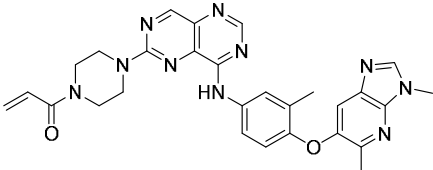
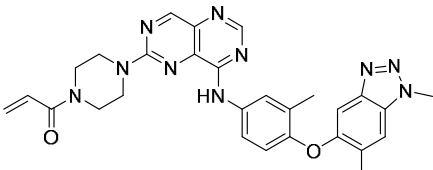
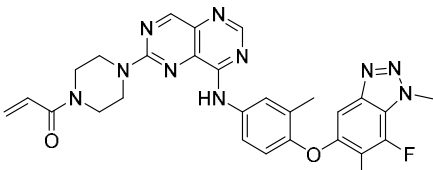
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
44		1-(4-(8-((2,3-difluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	545,2 (M+H)
45		1-(4-(8-((2-fluoro-3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	557,3 (M+H)
46		1-(8-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)prop-2-en-1-ona	549,2 (M+H)
47		1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	549,3 (M+H)
48		1-(5-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	553,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
49		(R)-1-(4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	573,3 (M+H)
111		1-(4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	558,1 (M+H)
112		1-(4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	572,2 (M+H)
113		1-(4-(8-((4-((7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	553,4 (M+H)
114		1-(4-(8-((3-etil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
115		(S)-1-(2-etil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		en-1-ona	
116		(R)-1-(2-(metoximetil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	567,2 (M+H)
117		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	563,3 (M+H)
118		1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,4 (M+H)
119		(R)-1-(2-etil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,5 (M+H)
120		(S)-1-(2-(metoximetil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	567,3 (M+H)

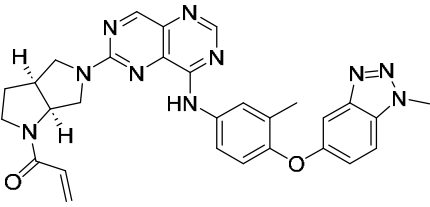
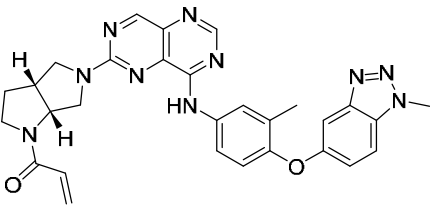
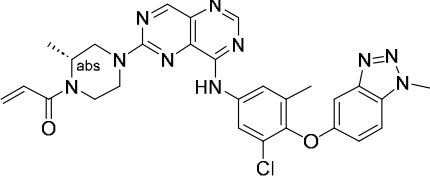
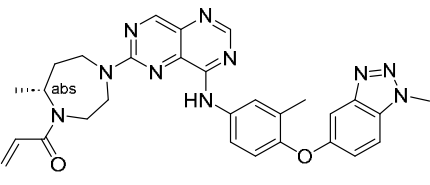
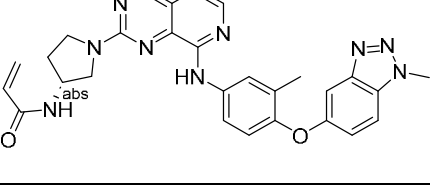
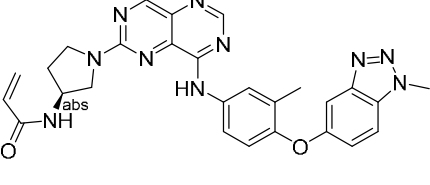
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
121		(R)-1-(2-isopropil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	565,2 (M+H)
122		(S)-1-(2-isopropil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	565,2 (M+H)
123		N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)acrilamida	537,4 (M+H)
124		1-(6-(metil(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	563,2 (M+H)
125		(R)-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	537,5 (M+H)
126		(S)-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	537,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
127		(S)-N-metil-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	551,2 (M+H)
128		(R)-1-(3-(metil(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
129		(R)-N-metil-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	551,3 (M+H)
130		1-(4-(8-((4-((1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
131		(S)-1-(3-(metil(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
132		1-(4-(8-((3-metil-4-((3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	524,2 (M+H)

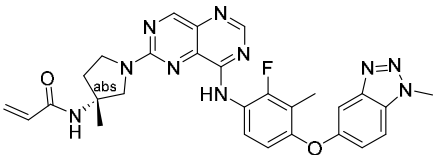
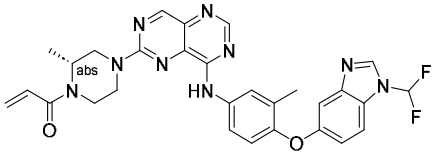
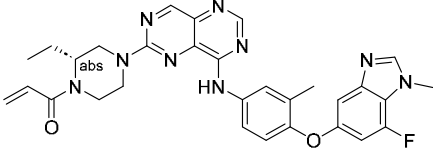
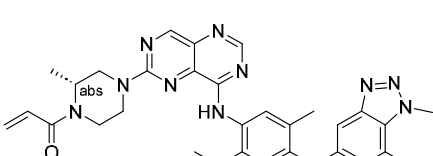
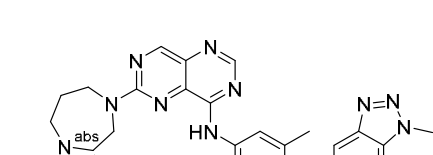
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
133		1-(4-(8-((4-((1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
134		1-(3-(8-((3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	549,5 (M+H)
135		1-(4-(8-((4-((3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
136		1-(4-(8-((4-((1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,2 (M+H)
137		1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
138		1-(4-(8-((2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	571,3 (M+H)
139		(R)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
140		1-((1R,5S)-7-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)prop-2-en-1-ona	565,3 (M+H)
141		1-(4-(8-((4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,3 (M+H)
142		N-(3-(metil(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)ciclobutil)acrilamida	537,2 (M+H)

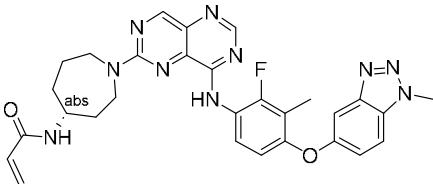
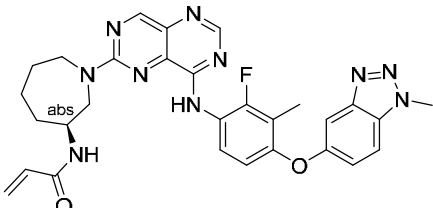
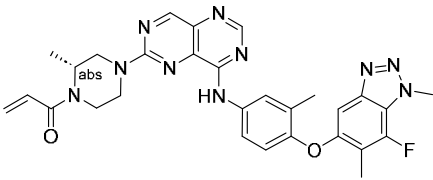
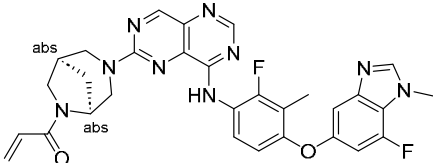
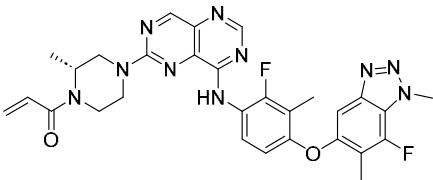
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
143		(R)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	550,3 (M+H)
144		(R)-N-(3-metil-1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	537,3 (M+H)
145		(S)-N-(3-metil-1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	537,4 (M+H)
146		(S)-N-(3-metil-1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	551,3 (M+H)
147		1-(3-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)prop-2-en-1-ona	584,4 (M+H)
148		(R)-1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	590,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
149		1-((3aS,6aS)-5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	549,3 (M+H)
150		1-((3aR,6aR)-5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	549,2 (M+H)
151		(R)-1-(4-(8-((3-cloro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	571,2 (M+H)
152		(R)-1-(7-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	551,2 (M+H)
153		(R)-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	523,2 (M+H)
154		(S)-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	523,2 (M+H)

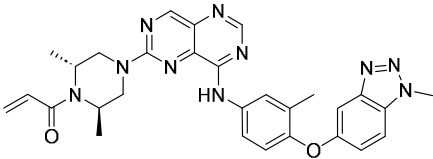
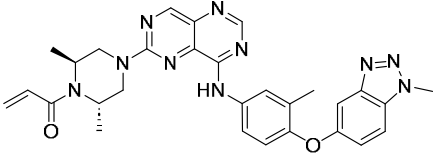
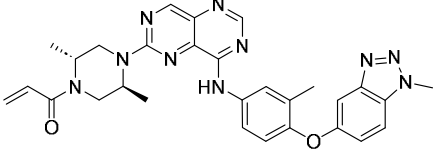
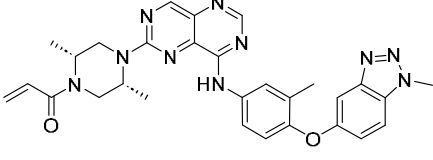
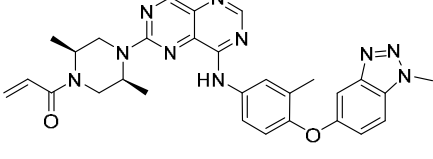
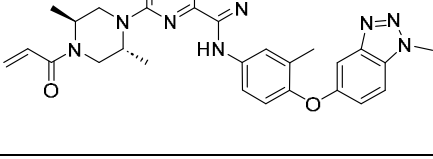
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
155		(R)-1-(4-(8-((3-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,3 (M+H)
156		(R)-1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,3 (M+H)
157		(R)-N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	555,3 (M+H)
158		(R)-1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,1 (M+H)
159		(R)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	554,2 (M+H)
160		(R)-1-(2-etil-4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	586,3 (M+H)

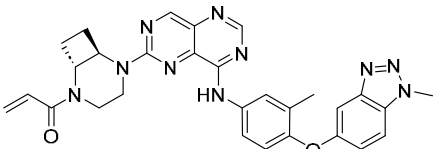
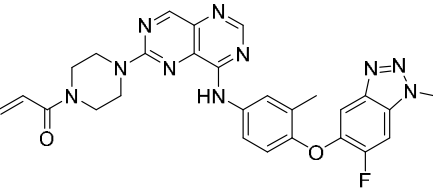
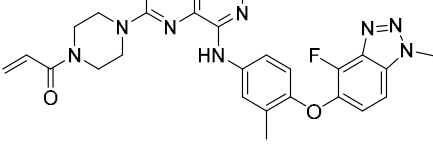
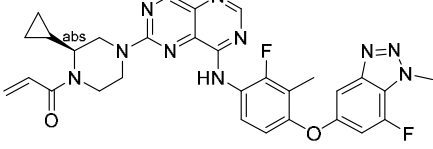
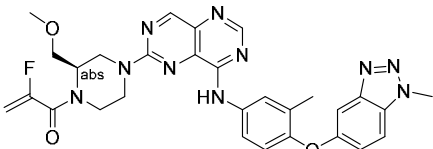
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
161		(R)-N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	555,3 (M+H)
162		(R)-1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	572,4 (M+H)
163		(R)-1-(2-etil-4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	568,3 (M+H)
164		(R)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	585,2 (M+H)
165		(S)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	551,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
166		(R)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	585,2 (M+H)
167		1-((1S,5R)-3-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)prop-2-en-1-ona	584,2 (M+H)
168		(S)-N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)azepan-4-il)acrilamida	569,2 (M+H)
169		(S)-1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	569,2 (M+H)
170		(R)-N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)azepan-3-il)acrilamida	569,2 (M+H)
171		(R)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	
172		(R)-N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)azepan-4-il)acrilamida	569,2 (M+H)
173		(S)-N-(1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)azepan-3-il)acrilamida	569,2 (M+H)
174		(R)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	569,2 (M+H)
175		1-((1R,5S)-3-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)prop-2-en-1-ona	584,2 (M+H)
176		(R)-1-(4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	587,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
177		(R)-1-(4-(8-((4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	591,2 (M+H)
178		(R)-N-(1-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	573,1 (M+H)
179		(S)-1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	568,1 (M+H)
180		(R)-1-(4-(8-((2-fluoro-4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	587,0 (M+H)
181		(S)-1-(4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	586,4 (M+H)
182		(R)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,2 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
183		1-((2R,6R)-2,6-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)
184		1-((2S,6S)-2,6-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)
185		1-((2S,6S)-2,6-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)
186		1-((2R,5R)-2,5-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)
187		1-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)
188		1-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-	551,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		en-1-ona	
189		1-((1R,6R)-5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-il)prop-2-en-1-ona	549,3 (M+H)
190		1-(4-(8-((4-((6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,5 (M+H)
191		1-(4-(8-((4-((4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,2 (M+H)
192		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	599,2 (M+H)
193		(R)-2-fluoro-1-(2-(metoximetil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	585,4 (M+H)

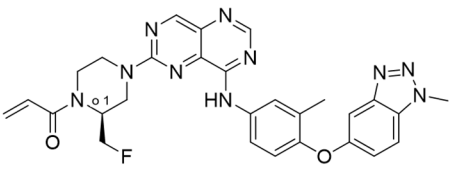
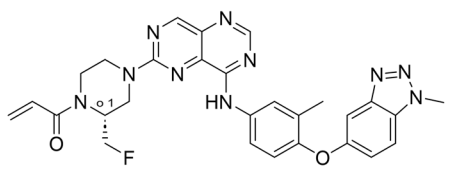
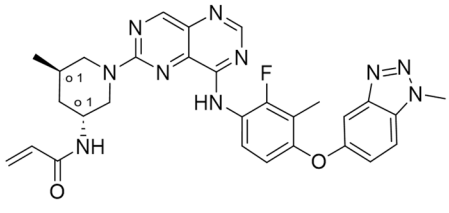
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
194		(R)-1-(4-(8-((3-cloro-5-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	575,3 (M+H)
195		(R)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	591,3 (M+H)

Los compuestos 196 a 208 en la Tabla 16 a continuación se prepararon como una mezcla racémica de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 55. Los enantiómeros se separaron utilizando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral.

5

Tabla 16: Compuestos 193 - 205

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
196		(R)-1-(2-ciclopropil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	563,4 (M+H)

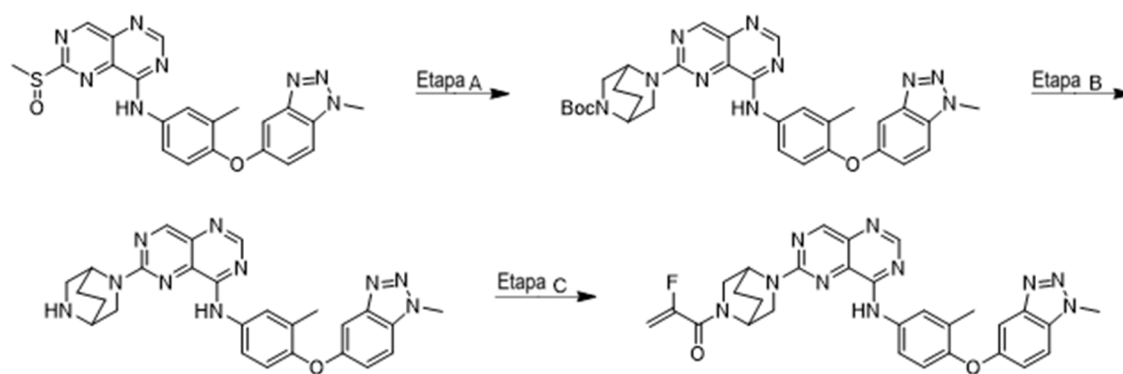
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
197		(R)-1-(2-ciclopropil-4-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	599,2 (M+H)
198		(S)-1-(2-(fluorometil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,2 (M+H)
199		(R)-1-(2-(fluorometil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,3 (M+H)
200		(R)-N-(3-metil-1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida	551,3 (M+H)
201		N-((3R,5R)-1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	569,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
202		N-((3S,5S)-1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	569,3 (M+H)
203		N-((3R,5S)-1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	569,3 (M+H)
204		N-((3S,5R)-1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	569,3 (M+H)
205		N-((1R,5S,8r)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)acrilamida	563,3 (M+H)
206		N-((1R,5S,8s)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)acrilamida	563,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
207		N-((1R,5S,6r)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)acrilamida	549,2 (M+H)
208		N-((1R,5S,6s)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)acrilamida	549,3 (M+H)

Ejemplo 56

2-fluoro-1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 50)



5

Etapa A. 5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 55, Etapa A, sustituyendo el €-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo por 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo 5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-

10

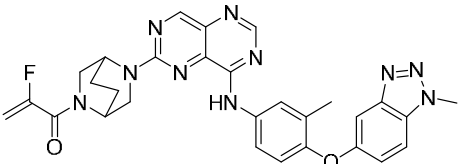
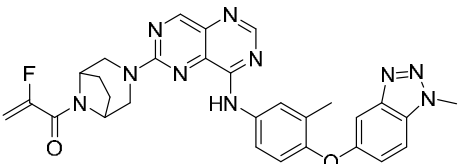
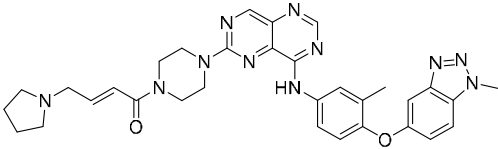
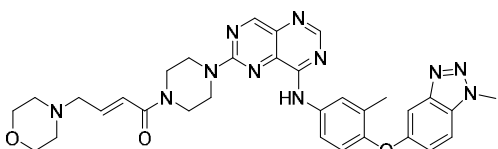
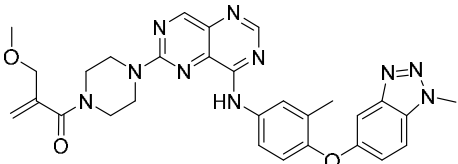
diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (44,8 mg, rendimiento del 80 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595,3 (M+H).

Etapa B. 6-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 55, Etapa B, sustituyendo (*R*)-2-metil-4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo por 5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar 6-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (38,1 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 495,3 (M+H).

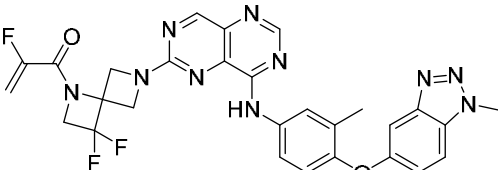
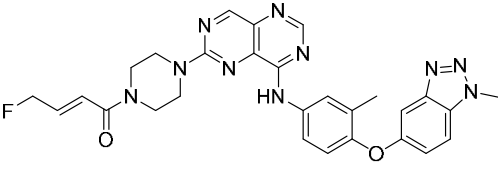
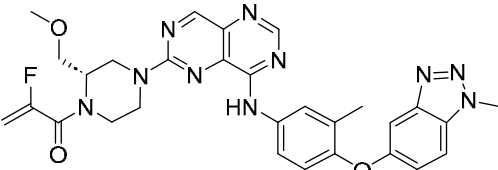
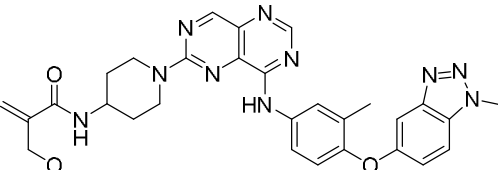
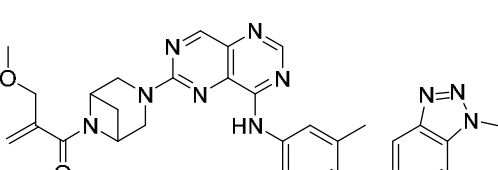
Etapa C. 2-fluoro-1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. Se diluyeron 6-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (38,4 mg, 0,078 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (15,4 mg, 0,171 mmol), DIPEA (0,07 ml, 0,4 mmol) y HATU (65,0 mg, 0,171 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se repartió entre MeOH/DCM al 20 % (20 ml) y salmuera, y se extrajo con MeOH/DCM al 20 % (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) para proporcionar 2-fluoro-1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona (21,3 mg, rendimiento del 46 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 567,3 (M+H).

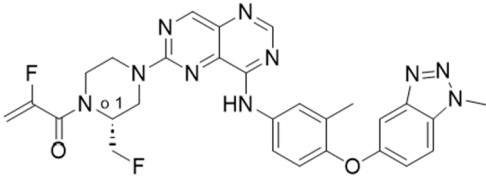
Los compuestos 50-59 en la Tabla 5 a continuación se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 56. *Mezcla racémica separada por SFC.

Tabla 5: Lista de compuestos 50-59

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
50		2-fluoro-1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona	567,3 (M+H)
51		2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	567,3 (M+H-TFA)
52		(E)-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)169irrolidineolidin-1-il)but-2-en-1-ona	606,3 (M+H)
53		Formiato de (E)-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona	622,4 (M+H-FA)
54		2-(metoximetil)-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	567,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
55		1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-in-1-ona	535,3 (M+H)
56		(E)-4-metoxi-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	567,3 (M+H)
57		(E)-4-hidroxi-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	553,3 (M+H)
58		(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	580,4 (M+H)
59		(E)-1-(4-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona	628,3 (M+H)

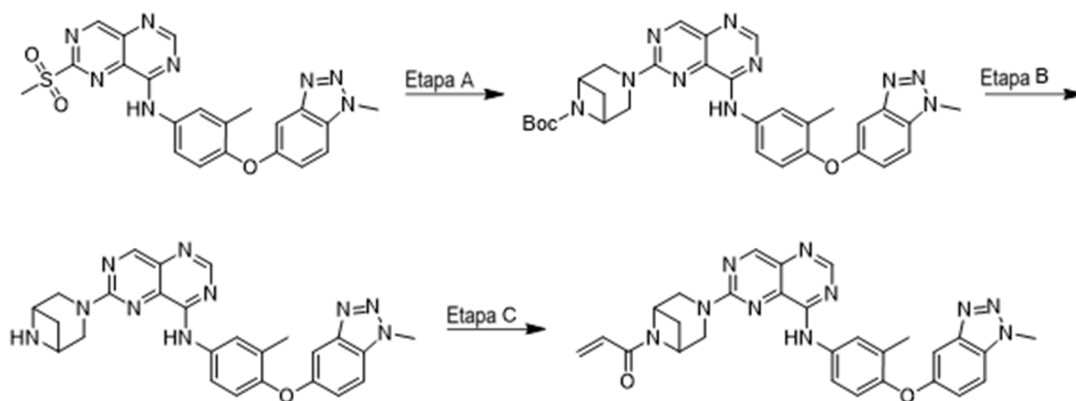
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
209		1-(3,3-difluoro-6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona	589,2 (M+H)
210		(E)-4-fluoro-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	555,4 (M+H)
211		(S)-2-fluoro-1-(2-(metoximetil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	585,4 (M+H)
212		2-(metoximetil)-N-(1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)acrilamida	581,3 (M+H)
213		2-(metoximetil)-1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona	579,4 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
214		1-(3,3-difluoro-6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)-2-(metoximetil)prop-2-en-1-ona	615,2 (M+H)
215		2-(metoximetil)-N-(4-metil-1-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)acrilamida	595,3 (M+H)
216		4,4-difluoro-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	573,3 (M+H)
217		4,4,4-trifluoro-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	591,3 (M+H)
218		(R)-2-fluoro-1-(2-(fluorometil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona*	573,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
219		(S)-2-fluoro-1-(2-(fluorometil)-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona*	573,3 (M+H)

Ejemplo 57

1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 60)



5

Etapa A. 3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,43 mmol) y 6-(*tert*-butiloxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (171 mg, 0,86 mmol) en DMF (2,1 ml) se añadió K₂CO₃ (120 mg, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h, se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 5 % a 95 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto purificado se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM:IPA 4:1 para proporcionar 3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, rendimiento del 14 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos):

10

15

m/z 581,4 (M+H).

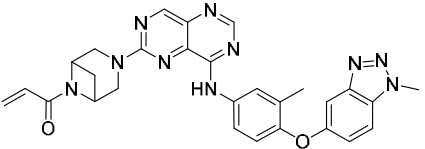
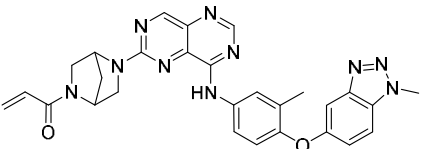
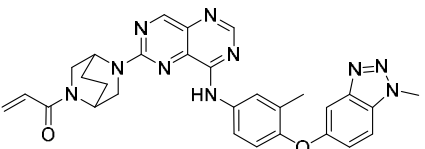
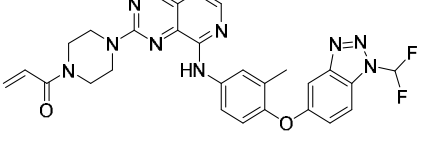
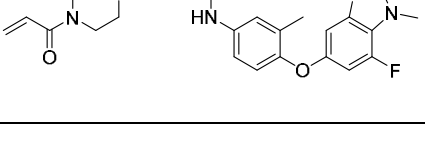
Etapa B: 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (34 mg, 59 μ mol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml, 13 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM:IPA 4:1 y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 5 % a 95 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto se neutralizó utilizando NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM:IPA 4:1 para obtener 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (15 mg, 53 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 481,2 (M+H).

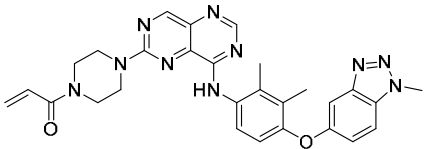
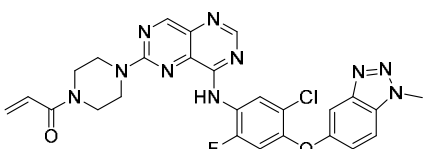
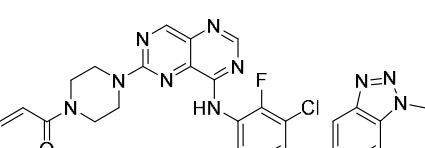
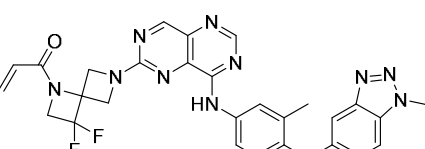
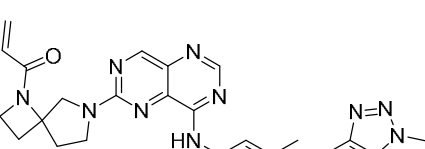
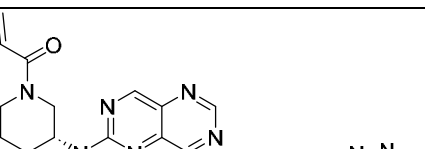
Etapa C. 1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (15 mg, 31 μ mol) en DCM (0,2 ml) se añadió TEA (8,7 μ l, 62 μ mol). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de acrililo (5,6 μ l, 69 μ mol). La reacción se calentó a 25 °C, se agitó durante 0,5 h y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (0,2 ml). La reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. adicional y se extrajo con DCM:IPA 4:1 (50 ml x 2). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 5 % a 95 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto se neutralizó utilizando NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM:IPA 4:1 para obtener 1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona (6, mg, 41 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 535,3 (M+H).

Los compuestos 60-66 en la Tabla 6 a continuación se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo

57. La Etapa A se puede realizar utilizando K_2CO_3 o DIPEA como base, y DMF, DMSO o IPA como disolvente.

Tabla 6: Lista de compuestos 60-66

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
60		1-(3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona	535,3 (M+H)
61		1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	535,3 (M+H)
62		1-(5-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona	549,3 (M+H)
63		1-(4-(8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	559,4 (M+H)
64		1-(4-(8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	540,2 (M+H)

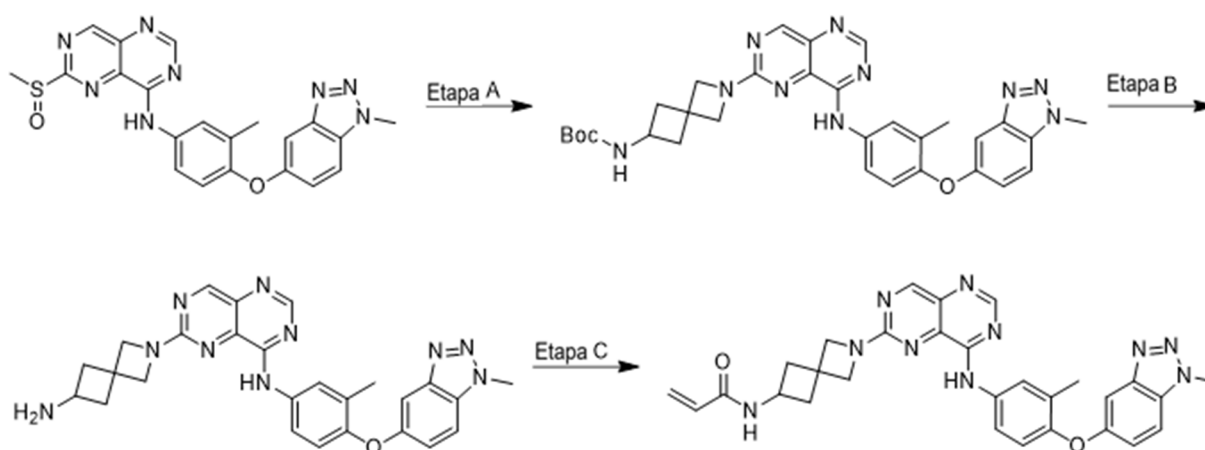
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
65		1-[4-[4-[2,3-dimetil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il] prop-2-en-1-ona	537,1 (M+H)
66		1-(4-(8-((5-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	561,1 (M+A)
220		1-(4-(8-((3-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	561,1 (M+A)
221		1-(3,3-difluoro-6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona	571,2 (M+H)
222		1-(6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il)prop-2-en-1-ona	549,4 (M+H)
223		(R)-1-(3-(metil(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,3 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
224		(S)-1-(3-(metil(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	551,4 (M+H)

Ejemplo 58

N-(2-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)acrilamida (compuesto 225)

5



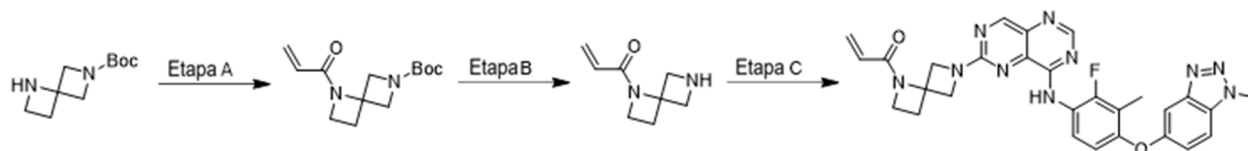
Etapa A. (2-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)carbamato de terc-butilo. A una solución de N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,94 mmol) y N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (421 mg, 0,94 mmol) en IPA (10 ml) se añadió DIPEA (0,82 ml, 4,71 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 50 % a 100 %) para obtener N-[2-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]carbamato de terc-butilo (328 mg, rendimiento del 59 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595,6 (M+H).

Etapa B. 6-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de N-[2-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-

5 il]carbamato (318 mg, 0,53 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (4 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 20 min y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (6 ml), se neutralizó (pH = 7) con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-(6-amino-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina 4 (130 mg, 262,87 µmol, rendimiento del 49,16 %) como un sólido amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 59

15 1-(6-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 67)



Etapa A. 1-acriloil-1,6-diazaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo. A una solución de oxalato de 1,6-diazaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) a 25 °C. La reacción se enfrió a -40 °C, se añadió cloruro de prop-2-enoilo (23 µl, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (0,1 ml), se extrajo con DCM (10 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-prop-2-enoil-1,6-diazaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 20 rendimiento del 86 %) como un aceite amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 253,1 (M+H).

Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 1-prop-2-enoil-1,6-diazaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (60 mg,

0,24 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (18 μ l, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró al vacío para producir 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona (62 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 153,1 (M+H-TFA).

5

Etapa C. 1-(6-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,11 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona (62 mg, 0,23 mmol) en IPA (3 ml) se añadió DIPEA (42 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 25 % a 55 %/ NH_4HCO_3 acuoso al 0,08 %) para obtener 1-[6-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il]prop-2-en-1-ona (13 mg, rendimiento del 22 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 553,2 (M+H).

Los compuestos 67, 68, 226-230 de la Tabla 17 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 59. *Mezcla racémica separada por SFC.

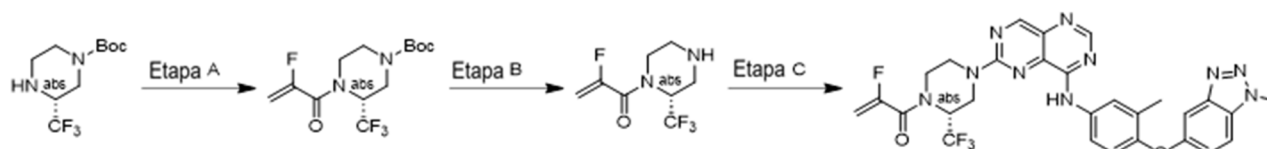
20 Tabla 17: Lista de compuestos 67, 68, 226-230

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
67		1-(6-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona	553,2 (M+H)
68		N-(3-(8-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona	585,4 (M+H)

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
		2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N-metilacrilamida	
226		N-(3-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N-metilacrilamida	567,3 (M+H)
227		(R)-1-(2-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	551,2 (M+H)
228		(S)-1-(7-metil-4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	551,0 (M+H)
229		N-((3R,4S)-1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida*	569,3 (M+H)
230		N-((3S,4R)-1-(8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida*	569,3 (M+H)

Ejemplo 60

(R)-2-fluoro-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 231)



5 Etapa A. (R)-4-(2-fluoroacrilóil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (3R)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol) y cloruro de 2-fluoroprop-2-enoilo (43 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc/PET al 25 %) para proporcionar (3R)-4-(2-fluoroprop-2-enoil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 3 (122 mg, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 271,1 (M+H-^tBu).

10

15

Etapa B. (R)-2-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agitó una solución de (3R)-4-(2-fluoroprop-2-enoil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,37 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener trifluoroacetato de 2-fluoro-1-[(2R)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (100 mg, rendimiento del 79 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 227,0 (M+H).

20

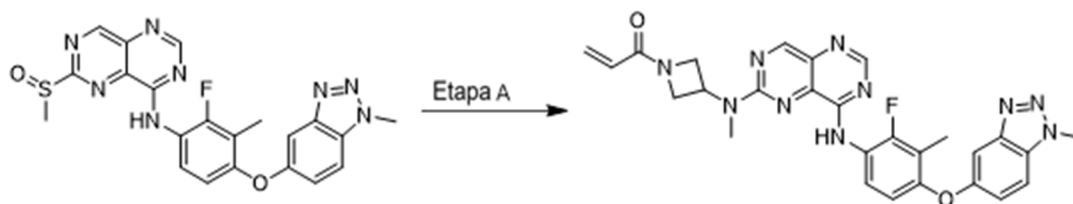
Etapa C. (R)-2-fluoro-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 6-cloro-N-[3-metil-4-((1-metilbenzotriazol-5-il)oxi)fenil]pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (163 mg, 0,36 mmol) y trifluoroacetato de 2-fluoro-1-[(2R)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (81 mg, 0,24 mmol) en IPA (5 ml) se añadieron DIPEA (0,19 ml, 1,07 mmol) y KF (42 mg, 0,72 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a

25

presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 38 % a 68 %/ NH_4HCO_3 acuoso al 0,08 %) para obtener 2-fluoro-1- [(2R)-4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-2 (trifluorometil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (55,2 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 609,3 (M+H).

Ejemplo 61

- 10 1-(3-((8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 69)

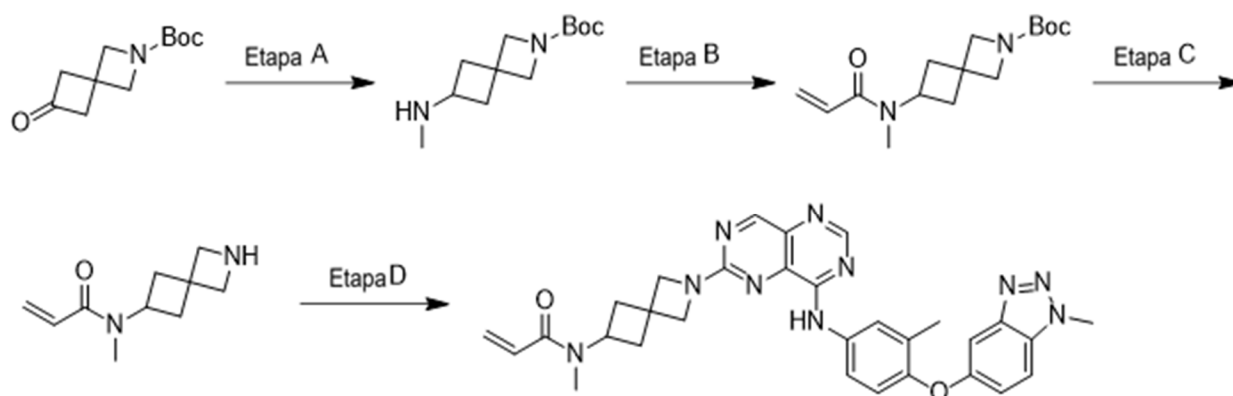


Etapa A. 1-(3-((8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

- 15 Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, Etapa C, sustituyendo 2,2,2-trifluoroacetato de 1-[3-(metilamino)azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona por 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)prop-2-en-1-ona para proporcionar 1-[3-[[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-metil-amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (8 mg, rendimiento del 5 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z
- 20 541,2 (M+H).

Ejemplo 62

N-metil-N-(2-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)acrilamida (compuesto 232)

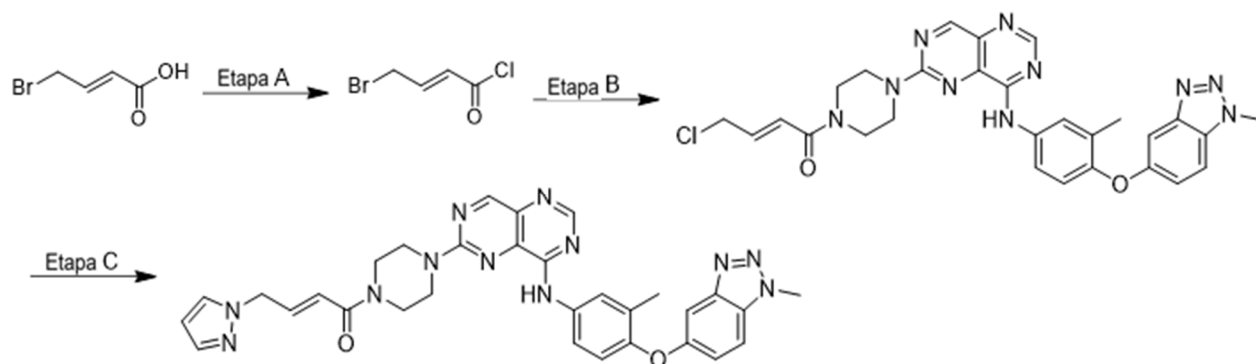


Etapa A. 6-(metilamino)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. A una solución de clorhidrato de metanamina (160 mg, 2,37 mmol) y TEA (0,49 ml, 3,55 mmol) en MeOH (10 ml) se añadieron AcOH (7 μ l, 0,12 mmol), 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,18 mmol) y NaBH₃CN (223 mg, 3,55 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 6-(metilamino)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo 2 (215 mg, rendimiento del 80 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 227,4 (M+H).

Etapa B a Etapa D. N-metil-N-(2-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)acrilamida. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, Etapas A a C, sustituyendo 1,6-diazaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo por 6-(metilamino)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar N-metil-N-(2-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acrilamida (15 mg, rendimiento del 12 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563,4 (M+H).

20 Ejemplo 63

(E)-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-(1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto 233)



Etapa A. Cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo. A una solución de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico 4 (200 mg, 1,21 mmol) en DCM (4 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,33 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DMF (1 gota). La mezcla se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 2 h. La solución de cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo 2 (222,36 mg, bruto) en DCM (4 ml) se obtuvo como un líquido marrón y se utilizó tal cual estaba en la etapa B.

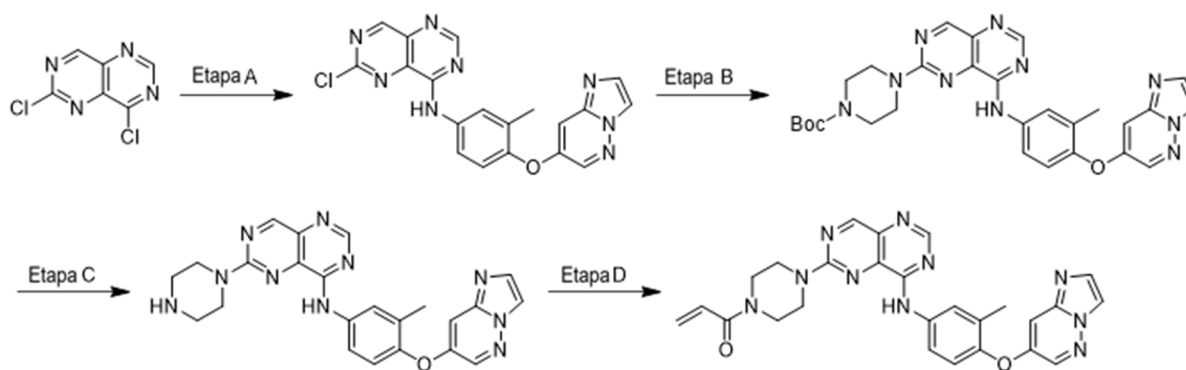
Etapa B. (E)-4-cloro-1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona. A una solución de clorhidrato de N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIPEA (86 µl, 0,50 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo (73 mg, 0,40 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con gel de sílice (MeOH/DCM al 5 %) para obtener (E)-4-cloro-1-[4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (22 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571,2 (M+H).

Etapa C. Se enfrió a 0 °C una solución de 1H-pirazol (4,7 mg, 68 µmol) en THF (0,5 ml) y se añadió NaH (2,7 mg, 68 µmol, 60 % p/p). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió (E)-4-cloro-1-[4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (20,4 mg, 34 µmol) y la mezcla se agitó otros 30 min. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (0,2 ml), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 30 % a 60 %/ NH_4HCO_3 acuoso al 0,08 %) dos veces y se liofilizó para obtener (E)-1-[4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]-4-pirazol-1-il-but-2-en-1-ona (2,7 mg, rendimiento del 12 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 603,4 (M+H).

Ejemplo 64

1-(4-(8-((4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 234)

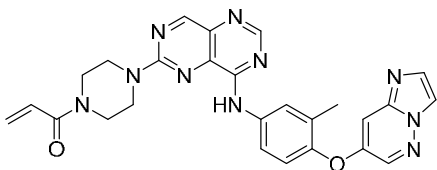
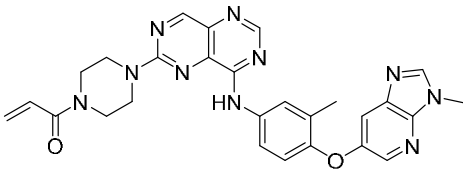
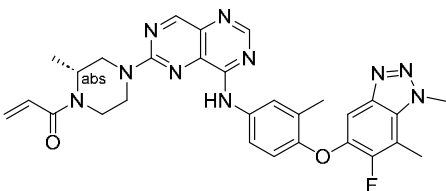
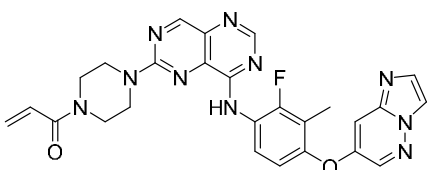


Etapa A. 6-cloro-N-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. Una mezcla de 4-imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi-3-metil-anilina (85 mg, 0,35 mmol) y 4,6-dicloropirimido[5,4-d]pirimidina (78 mg, 0,39 mmol) en IPA se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-N-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metil-fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina 3 (135 mg, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 405,2 (M+H).

Etapas B a D. 1-(4-(8-((4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 55, sustituyendo N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina por 6-cloro-N-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina para proporcionar 1-(4-(8-((4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (24,5 mg, rendimiento del 20 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 509,3 (M+H).

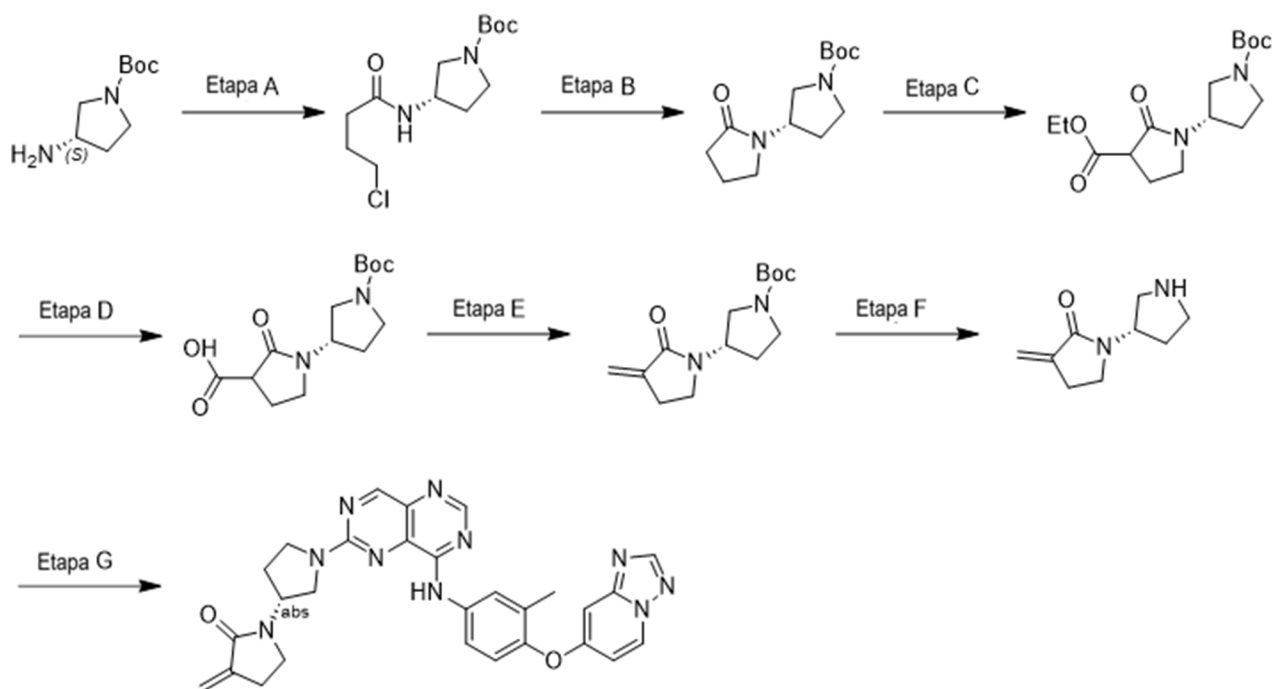
Los compuestos 234-237 de la Tabla 18 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las Etapas A a D del Ejemplo 64.

5 Tabla 18: Lista de compuestos 234-237

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
234		1-(4-(8-((4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	509,3 (M+H)
235		1-(4-(8-((3-metil-4-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	523,3 (M+H)
236		(R)-1-(4-(8-((4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	569,3 (M+H)
237		1-(4-(8-((2-fluoro-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	527,3 (M+H)

Ejemplo 65

(R)-1'-(8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-metileno-[1,3'-bipirrolidin]-2-ona (compuesto 238)



Etapa A. (S)-3-(4-clorobutanamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,50 g, 18,8 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TEA (2,62 ml, 18,8 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 4-clorobutanoílo (2,10 ml, 18,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (120 ml) y se filtró sobre Celite eluyendo con EtOAc (60 ml). Se separó la mezcla bifásica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 30 %) para obtener (3S)-3-(4-clorobutanoilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,70 g, rendimiento del 72 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 235,3 (M+H-^tBu).

Etapa B. (S)-2-oxo-[1,3'-bipirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (3S)-3-(4-clorobutanoilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo 3 (4,70 g, 13,5 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C se añadió NaH (0,57 g, 14,1 mmol, 60 % p/p) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a 80 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (30 ml), se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 20 %) para obtener (3S)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,56 g, rendimiento del 46 %) en forma de aceite amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 199,3 (M+H-^tBu).

5

Etapa C. 3-etil (3'S)-2-oxo-[1,3'-bipirrolidina]-1',3-dicarboxilato de 1'-(terc-butilo). A una solución de (3S)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo 4 (1,40 g, 5,45 mmol) en THF (24 ml) se le añadió LiHMDS (1 M, 10,9 ml, 10,9 mmol) a -70 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h, se añadió carbonato de dietilo (1,32 ml, 10,9 mmol) en THF (2,4 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener 1-[(3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo (1,25 g, rendimiento del 70 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 271,3 (M+H-^tBu).

Etapa D. Ácido (3'S)-1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-[1,3'-bipirrolidina]-3-carboxílico. A una solución de 1-[(3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,06 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (8 ml) se añadió NaOH (0,12 g, 3,06 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y la suspensión se filtró sobre Celite eluyendo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 1-[(3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (575 mg, rendimiento del 53 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 243,3 (M+H-^tBu).

Etapa E. (S)-3-metileno-2-oxo-[1,3'-bipirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo. A una solución de ácido 1-[(3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (600 mg, 2,01 mmol) en EtOAc (14 ml) se añadió (CHO)_n (154 mg, 3,02 mmol). La mezcla se enfrió a

30

0 °C y se añadió Et₂NH (0,25 ml, 2,41 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se filtró sobre Celite eluyendo con EtOAc (50 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se
 5 filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener (3S)-3-(3-metileno-2-oxo-pirrolidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, rendimiento del 72 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 211,3 (M+H-^tBu).

Etapas F. Trifluoroacetato de (S)-3-metileno-[1,3'-bipirrolidin]-2-ona. A una solución de (3S)-3-(3-metileno-2-oxo-pirrolidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,44 mmol) en
 10 DCM (6 ml) se le añadió TFA (1,93 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener trifluoroacetato de 3-metilen-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirrolidin-2-ona (400 mg, rendimiento del 99 %) como un aceite amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 167,1 (M+H).

15 Etapas G. (R)-1'-(8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-metileno-[1,3'-bipirrolidin]-2-ona. A una solución de trifluoroacetato de 3-metileno-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirrolidin-2-ona (200 mg, 0,71 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió DIPEA (0,93 ml, 5,35 mmol) y 6-metilsulfinil-N-[3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)fenil]pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (154 mg, 0,34 mmol). La reacción se calentó a 80 °C
 20 y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 25 % a 55 %/NH₄OH acuoso al 0,05 %) y se liofilizó para
 25 obtener 3-metileno-1-[(3R)-1-[4-[3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]pirrolidin-3-il]pirrolidin-2-ona (12 mg, rendimiento del 6 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 535,2 (M+H).

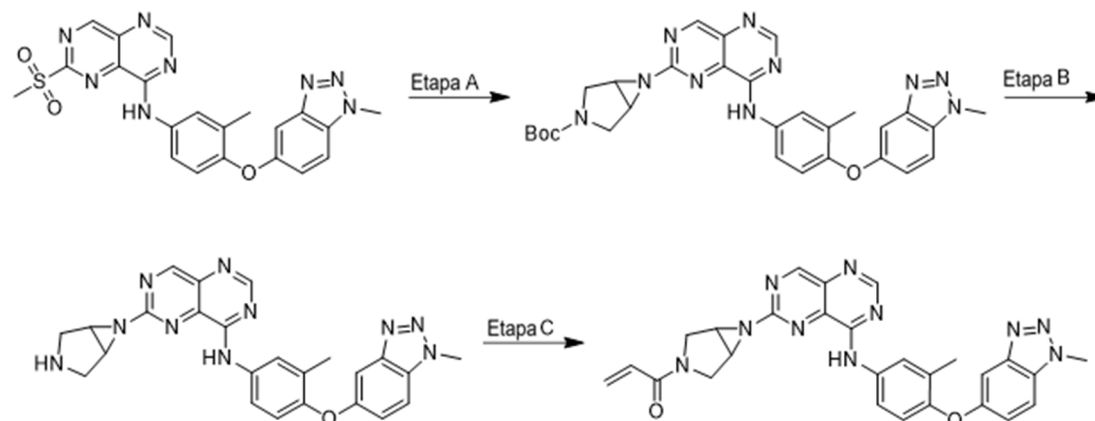
Los compuestos 238 a 241 de la Tabla 19 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las
 30 Etapas A a G del Ejemplo 65.

Tabla 19: Lista de compuestos 238-241

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
238		(R)-1'-(8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-metileno-[1,3'-bipirrolidin]-2-ona	535,2 (M+H)
239		(S)-1'-(8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3-metileno-[1,3'-bipirrolidin]-2-ona	535,2 (M+H)
240		1-(1-(8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3-metilenpirrolidin-2-ona	549,4 (M+H)
241		1-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)-3-metilenpirrolidin-2-ona	580,5 (M+H)

Ejemplo 66

1-(6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 242)



5

Etapa A. 6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-

d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo. A una solución de N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxifenil]-6-metilsulfonil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,22 mmol) y 3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (39,8 mg, 0,22 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió DIPEA (75 µl, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 10 %) para obtener 6-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il) oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (89,0 mg, rendimiento del 48 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 567,5 (M+H).

Etapa B. 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. Se enfrió a 0 °C una solución de 6-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (89,0 mg, 0,10 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (72 µl, 0,62 mmol) en DCM. Se añadió TMSOTf (0,11 ml, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con MeOH/DCM al 10 % (4 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM al 10 %) para obtener 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-6-il) -N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (40,0 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 467,3 (M+H).

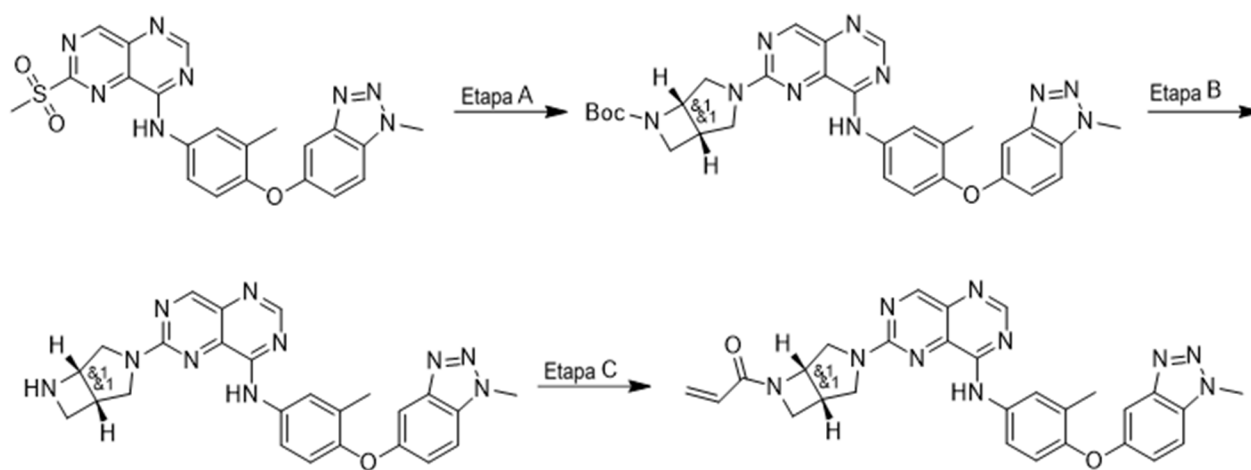
Etapa C. 1-(6-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (40,0 mg, 74 µmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (31 µl, 221 µmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de cloruro de prop-2-enoilo (6,0 µl, 74 µmol) en DCM (0,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró al vacío. Se añadieron MeOH (1 ml) y DMF (0,5 ml) al residuo bruto y se filtró la suspensión. El filtrado

se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 20% a 40 %/NH₄OH acuoso al 0,01 %) y se liofilizó para obtener 1-[6-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il) oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-2-en-1-ona (7,1 mg, rendimiento del 18 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 521,3 (M+H).

5

Ejemplo 67

cis-1-((1r,5s)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 243)



10

Etapa A. (1r,5s)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de cis-terc-butilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 66, Etapa A, sustituyendo 3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo por (1r,5s)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de cis-terc-butilo para obtener (1r,5s)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de cis-terc-butilo (100 mg, rendimiento del 75 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 581,3 (M+H).

15

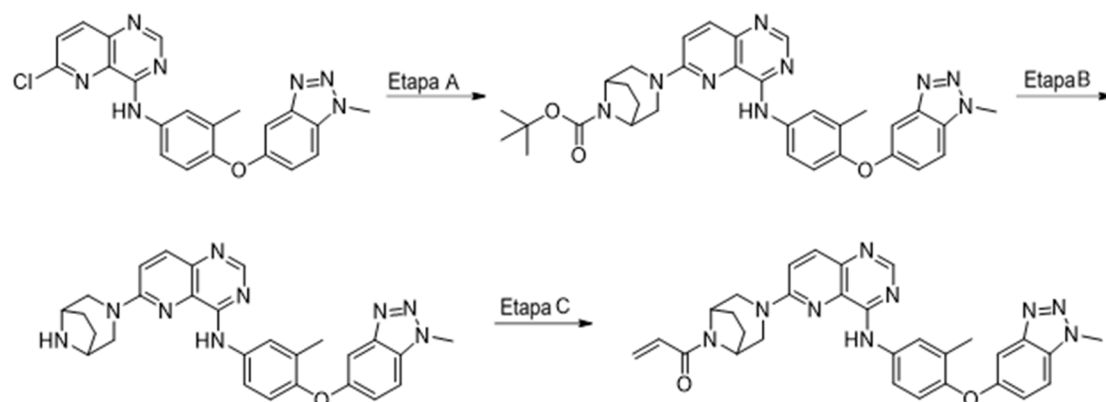
20 Etapa B. cis-6-((1s,5s)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de cis-(1r,5s)-3-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,16 mmol) en DCM se añadió

ZnBr₂ (349 mg, 1,55 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se añadió a agua (10 ml), se filtró la suspensión y se lavó la torta del filtrado con EtOAc (20 ml). El sólido se secó al vacío para obtener *cis*-6-((1*s*,5*s*)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-amina (60,0 mg, rendimiento del 59 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 481,1 (M+H).

Etapa C. 1*cis*-1-((1*r*,5*s*)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 66, Etapa C, sustituyendo 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-amina por *cis*-6-((1*s*,5*s*)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-amina para proporcionar *cis*-1-((1*r*,5*s*)-3-(8-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona (4,2 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 68

1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 70)



20

Etapa A. 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-cloro-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (102 mg,

0,48 mmol) y Cs₂CO₃ (234 mg, 3 equiv., 0,72 mmol) en DMSO (0,80 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h y a 120 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0 a 20 % en DCM) para obtener 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (38,6 mg, 27 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 594,3 (M+H).

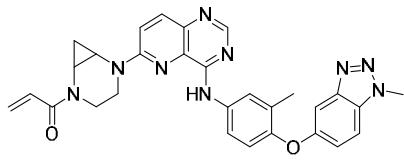
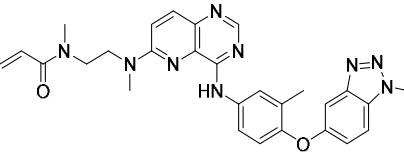
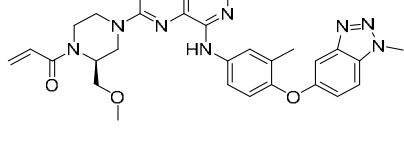
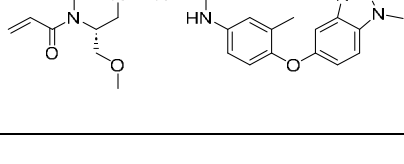
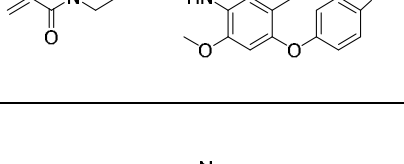
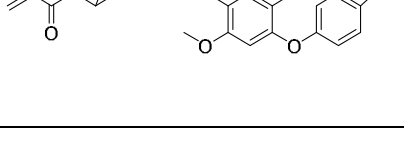
Etapa B. 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina. A una solución de 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (38,6 mg, 0,65 mmol) en DCM (0,65 ml) se añadió TFA (0,10 ml). La reacción se agitó durante 1 h, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con CHCl₃:IPA 4:1. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (31,3 mg, 97 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 494,3 (M+H).

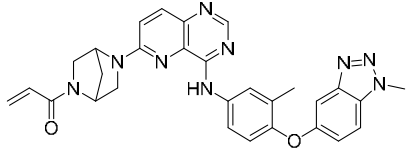
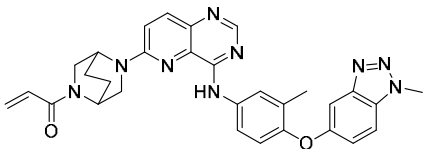
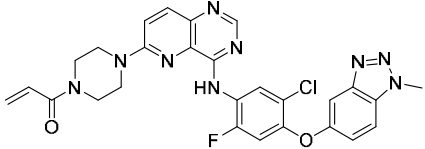
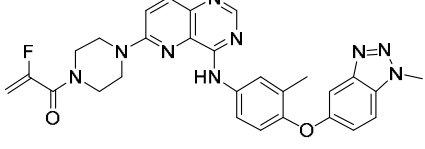
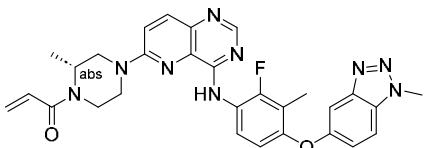
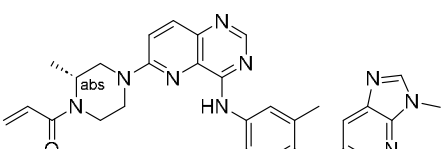
Etapa C. 1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (31 mg, 0,63 mmol) y TEA (18 µl, 0,13 mmol) en DCM (0,80 ml) a -78 °C se añadió cloruro de acrililo (5,6 µl, 0,70 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 5 % a 100 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con MeOH/DCM al 20 % para obtener 1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona (22,7 mg, 65 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 548,3 (M+H).

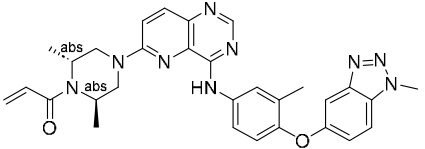
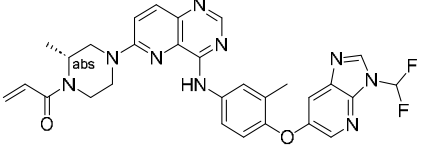
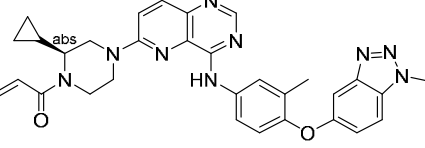
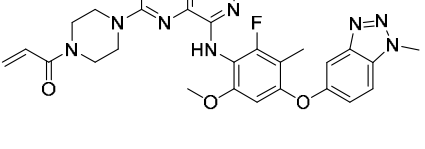
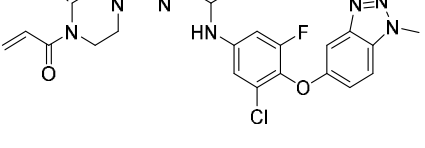
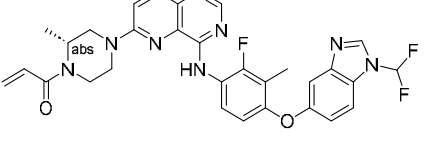
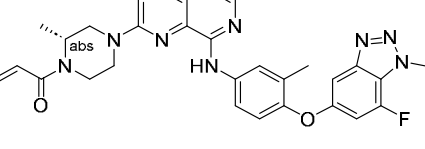
Los compuestos 70-82 y 244-340 de la Tabla 7 a continuación se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo 68. La Etapa A puede llevarse a cabo en DMF o DMSO utilizando bases inorgánicas o aminas terciarias. El tiempo de reacción se acorta cuando se utiliza calentamiento por microondas. La desprotección de Boc (Etapa B) se puede realizar utilizando HCl (4 M en 1,4-dioxano o 2 M en EtOAc) o TFA. Para la Etapa C se toleran tanto DCM como THF como disolventes.

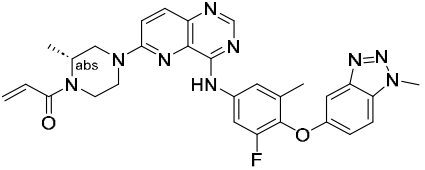
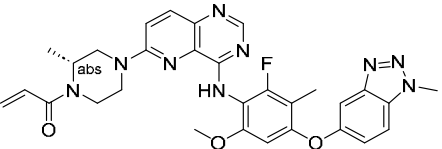
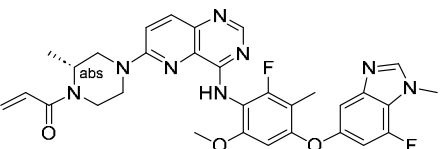
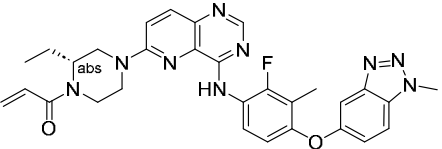
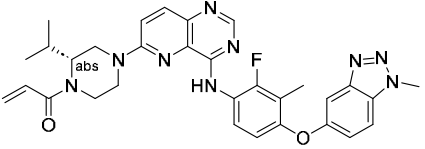
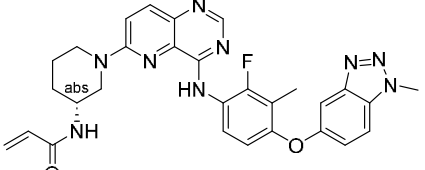
Tabla 7: Lista de compuestos 70-82, 244-340

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
70		1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	548,3 (M+H)
71		1-(8-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)prop-2-en-1-ona	548,3 (M+H)
72		(S)-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	536,3 (M+H)
73		(R)-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	536,3 (M+H)
74		1-(7-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	548,3 (M+H)

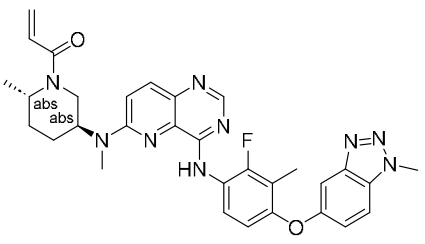
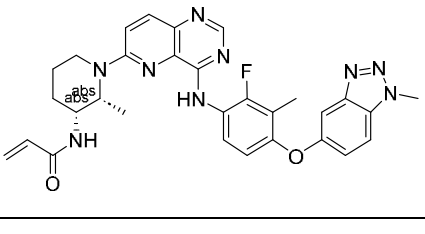
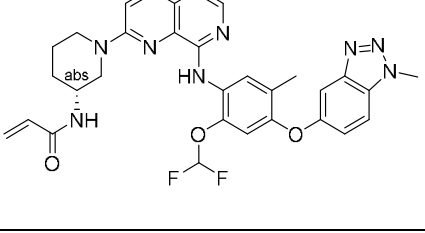
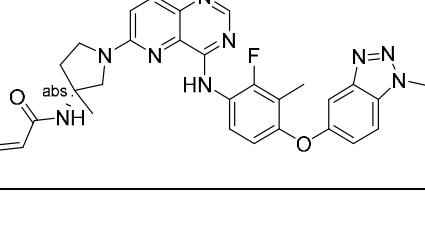
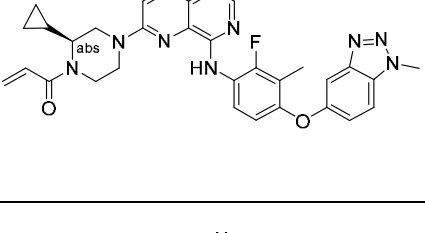
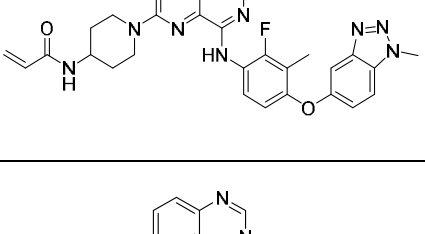
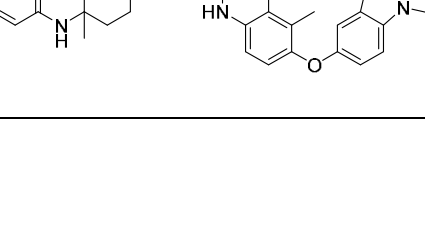
		6-il)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)prop-2-en-1-ona	
75		1-(5-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,5-diazabicclo[4.1.0]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	534,3 (M+H)
76		N-metil-N-(2-(metil(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)amino)etil)acrilamida	524,3 (M+H)
77		(S)-1-(2-(metoximetil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	566,3 (M+H)
78		(R)-1-(2-(metoximetil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	566,3 (M+H)
79		1-(4-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	552,4 (M+H)
80		1-(3-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	578,4 (M+H)

81		1-(5-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	534,3 (M+H)
82		1-(5-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona	548,3 (M+H)
244		1-(4-(4-((5-cloro-2-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	560,3 (M+H)
245		2-fluoro-1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	540,2 (M+H)
246		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	554,2 (M+H)
247		(R)-1-(4-(4-((4-((3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	550,4 (M+H)

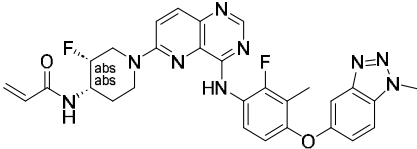
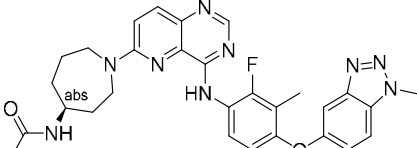
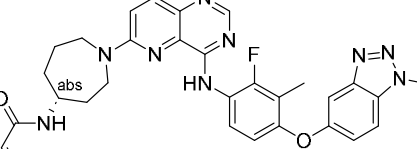
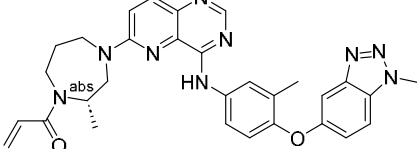
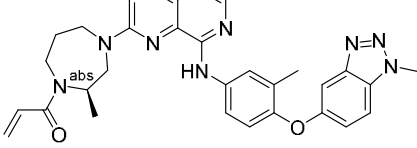
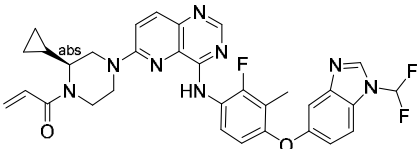
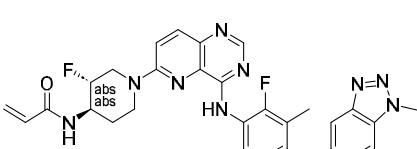
248		1-((2R,6R)-2,6-dimetil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	550,3 (M+H)
249		(R)-1-(4-(4-((4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	572,3 (M+H)
250		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	562,2 (M+H)
251		1-(4-(4-((2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	570,3 (M+H)
252		(R)-1-(4-(4-((3-cloro-5-fluoro-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	574,2 (M+H)
253		(R)-1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	589,2 (M+H)
254		(R)-1-(4-(4-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-	554,3 (M+H)

		ona	
255		(R)-1-(4-(4-((3-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	554,4 (M+H)
256		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-6-metoxi-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	584,3 (M+H)
257		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-6-metoxi-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	601,4 (M+H)
258		(R)-1-(2-etil-4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	568,3 (M+H)
259		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	582,4 (M+H)
260		(R)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	554,4 (M+H)

261		(R)-1-(4-(4-((4-((3-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	590,4 (M+H)
262		(R)-1-(4-(4-((4-((6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	554,3 (M+H)
263		(R)-N-(3-metil-1-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	536,3 (M+H)
264		1-(4-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	566,2 (M+H)
265		1-((2S,3S)-2-metil-3-(metil(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	550,3 (M+H)
266		1-((2R,4R)-2-metil-4-(metil(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	550,3 (M+H)

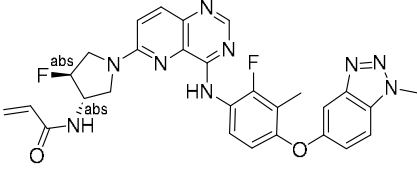
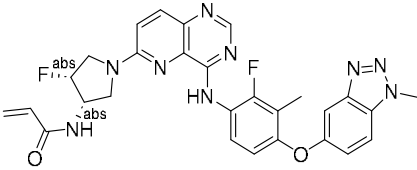
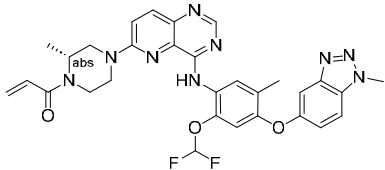
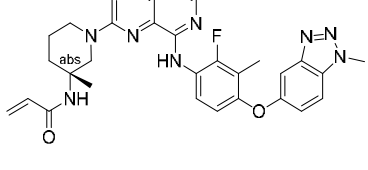
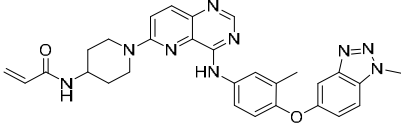
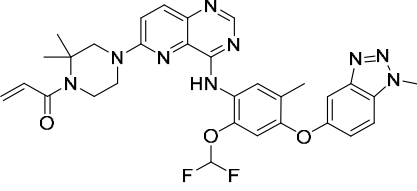
267		1-((2S,5S)-5-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	582,3 (M+H)
268		N-((2R,3R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
269		(R)-N-(1-(4-((2-(difluorometoxi)-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	602,2 (M+H)
270		(R)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	554,2 (M+H)
271		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	580,2 (M+H)
272		N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)acrilamida	554,2 (M+H)
273		N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-4-il)acrilamida	568,2 (M+H)

274		(R)-N-(1-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	566,3 (M+H)
275		1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	568,2 (M+H)
276		N-((3S,4S)-4-fluoro-1-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	540,3 (M+H)
277		N-((3S,4R)-4-fluoro-1-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	540,3 (M+H)
278		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	597,5 (M+H)
279		N-((3S,4R)-3-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)acrilamida	572,3 (M+H)
280		N-((3S,4S)-3-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)acrilamida	572,3 (M+H)

		6-il)piperidin-4-il)acrilamida	
281		N-((3R,4S)-3-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)acrilamida	572,1 (M+H)
282		(S)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)azepan-4-il)acrilamida	568,2 (M+H)
283		(R)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)azepan-4-il)acrilamida	568,2 (M+H)
284		(S)-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	550,2 (M+H)
285		(R)-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	550,5 (M+H)
286		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	615,2 (M+H)
287		N-((3R,4R)-3-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)acrilamida	572,2 (M+H)

		6-il)piperidin-4-il)acrilamida	
288		(R)-1-(4-(4-((4-((6-fluoro-1,7-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	568,0 (M+H)
289		(R)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)azepan-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
290		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	580,2 (M+H)
291		(S)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)azepan-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
292		(S)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	598,2 (M+H)
293		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	586,2 (M+H)

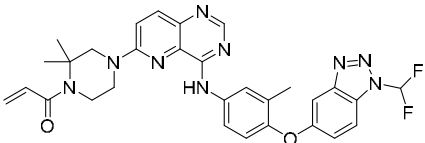
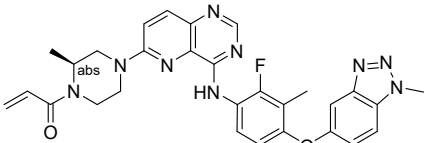
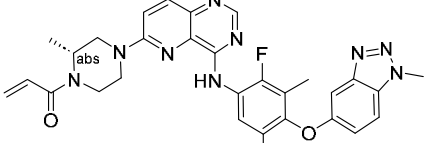
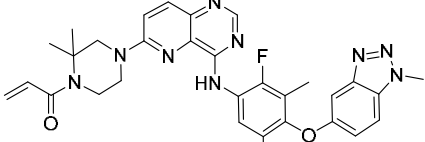
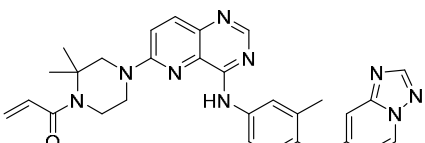
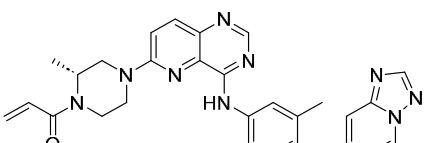
294		(R)-1-(2-etil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	550,4 (M+H)
295		N-((3R,5R)-5-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	572,3 (M+H)
296		N-((3S,4S)-4-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	572,3 (M+H)
297		(R)-1-(2-isopropil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	564,2 (M+H)
298		N-((3R,5S)-5-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	572,1 (M+H)
299		(R)-1-(4-(4-((4-((7-fluoro-1,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	568,2 (M+H)

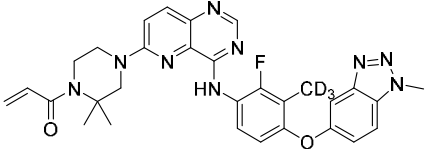
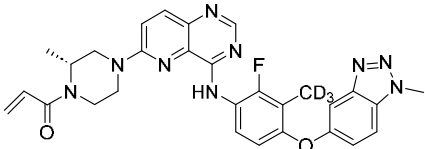
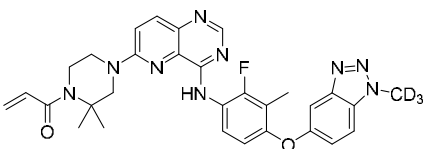
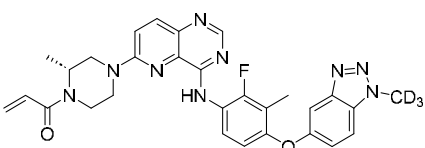
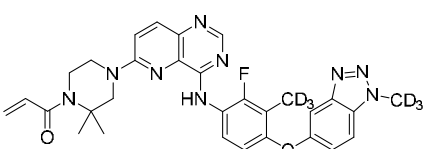
300		N-((3S,4S)-4-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	558,3 (M+H)
301		N-((3S,4R)-4-fluoro-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	558,3 (M+H)
302		(R)-1-(4-(4-((2-(difluorometoxi)-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	602,4 (M+H)
303		(R)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
304		N-(1-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-il)acrilamida	536,3 (M+H)
305		1-(4-(4-((2-(difluorometoxi)-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	616,3 (M+H)

306		1-(2,2-dimetil-4-(4-((5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	634,3 (M+H)
307		(R)-1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	601,3 (M+H)
308		1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	536,3 (M+H)
309		N-((3S,4R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
310		(R)-1-(4-(4-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	583,3 (M+H)
311		1-(7-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)prop-2-en-1-ona	562,3 (M+H)

312		1-(4-(4-((5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	606,2 (M+H)
313		1-(2-(fluorometil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	554,3 (M+H)
314		1-(1-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)prop-2-en-1-ona	548,2 (M+H)
315		1-(4-(4-((2-(difluorometoxi)-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	588,3 (M+H)
316		(R)-1-(4-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	566,3 (M+H)
317		(R)-1-(2-metil-4-(4-((5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	620,2 (M+H)

318		(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxy)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	552,3 (M+H)
319		1-(4-(4-((3-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iloxy)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	508,2 (M+H)
320		(R)-1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	572,3 (M+H)
321		1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	603,4 (M+H)
322		1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	604,4 (M+H)
323		(R)-1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	590,3 (M+H)

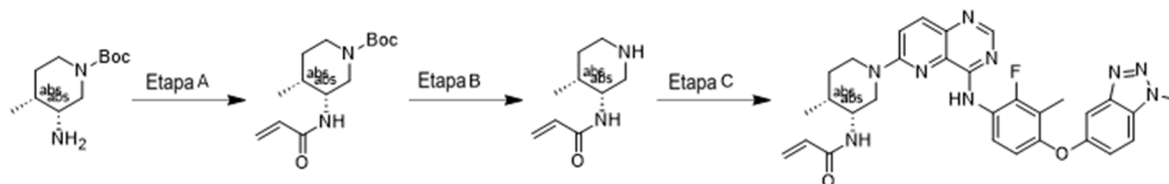
324		1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	586,3 (M+H)
325		(S)-1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	554,3 (M+H)
326		(R)-1-(4-(4-((2,5-difluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	572,4 (M+H)
327		1-(4-(4-((2,5-difluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	586,2 (M+H)
328		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
329		(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	523,2 (M+H)

330		1-(4-(4-((2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	571,3 (M+H)
331		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	557,3 (M+H)
332		1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	571,3 (M+H)
333		(R)-1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	557,3 (M+H)
334		1-(4-(4-((2-fluoro-3-(metil-d3)-4-((1-(metil-d3)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	574,4 (M+H)

Los compuestos 335 a 340 en la Tabla 20 a continuación se prepararon como una mezcla racémica de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 68. Los enantiómeros se separaron utilizando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral.

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
335		(R)-1-(2-ciclopropil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	562,2 (M+H)
336		N-((3R,5S)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
337		N-((3S,5R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
338		N-((3R,5R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,2 (M+H)
339		N-((3S,5S)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,2 (M+H)
340		(R)-1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	571,4 (M+H)

N-((3R,4R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida (compuesto 341)



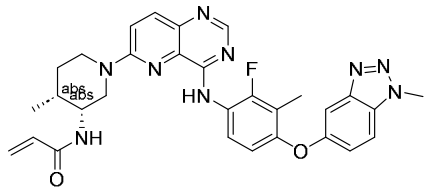
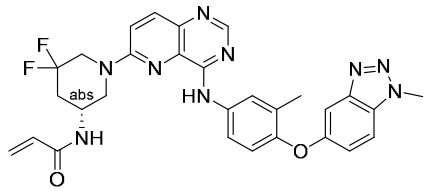
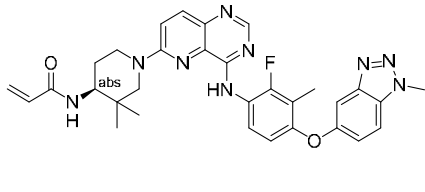
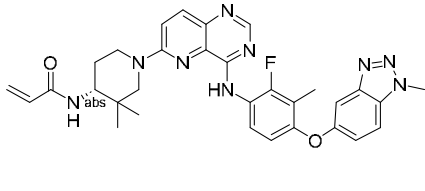
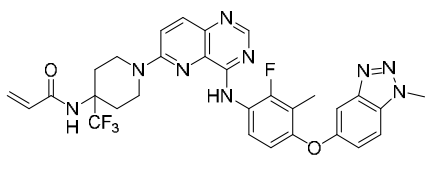
Etapa A. (3R,4R)-3-acrilamido-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A la solución de
 5 (3R,4R)-3-amino-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,56 mmol) y TEA
 (0,24 ml, 1,72 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (90 μ l, 1,11 mmol).
 La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida
 y el residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/PET al 50 %) para obtener (3R,
 4R)-4-metil-3-(prop-2-enoilamino) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo 3 (113 mg, rendimiento
 10 del 75 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 169,3 (M+H-^tBu).

Etapa B. Trifluoroacetato de N-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida. Se agitó una solución
 de (3R, 4R)-4-metil-3-(prop-2-enoilamino) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg,
 0,37 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se
 15 concentró a presión reducida para obtener trifluoroacetato de N-[(3R, 4R)-4-metil-3-piperidil]
 prop-2-enamida (150 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-
 ES+APCI, Pos): m/z 168,9 (M+H).

Etapa C. N-((3R,4R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-
 20 il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida. A la solución de
 trifluoroacetato de N-[(3R,4R)-4-metil-3-piperidil]prop-2-enamida (100 mg, 0,35 mmol) y 6-cloro-
 N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (150 mg,
 0,29 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron KF (42 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (0,24 ml,
 1,37 mmol). La reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se
 25 purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 37 % a 67 %/ NH_4HCO_3 acuoso al 0,08 %) y se
 liofilizó para obtener N-[(3R, 4R)-1-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il) oxianilino]
 pirido[3, 2-d] pirimidin-6-il]-4-metil-3-piperidil] prop-2-enamida (81,5 mg, rendimiento del 40 %)
 como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568,3 (M+H).

Los compuestos 341-350 de la Tabla 21 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 69. *Mezcla racémica separada por SFC.

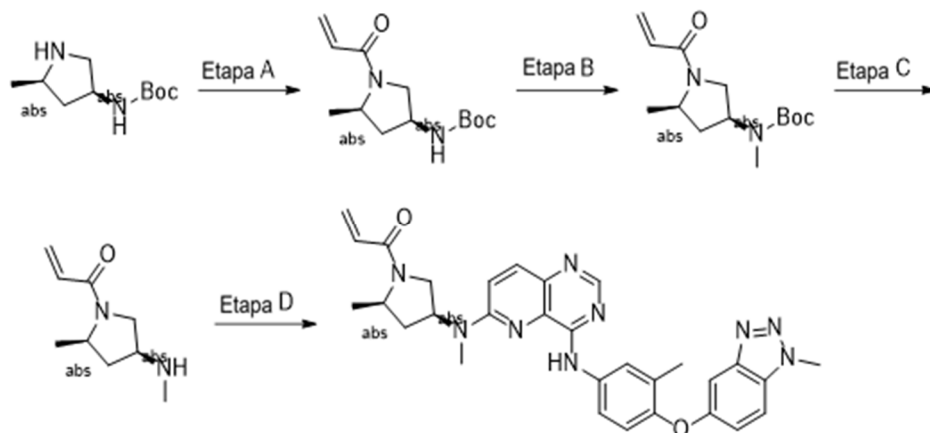
5 Tabla 21. Compuestos 341-350

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
341		N-((3R,4R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,3 (M+H)
342		(R)-N-(5,5-difluoro-1-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-3-il)acrilamida	572,2 (M+H)
343		(S)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)acrilamida	582,2 (M+H)
344		(R)-N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)acrilamida	582,2 (M+H)
345		N-(1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-(trifluorometil)piperidin-4-il)acrilamida	622,1 (M+H)

346		N-((3R,4S)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida*	568,3 (M+H)
347		N-((3S,4R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida*	568,3 (M+H)
348		N-((2R,3S)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperidin-3-il)acrilamida*	568,2 (M+H)
349		N-((2S,3R)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperidin-3-il)acrilamida*	568,2 (M+H)
350		N-((3R,4S)-1-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiperidin-3-il)acrilamida	568,2 (M+H)

Ejemplo 70

1-((2R,4S)-2-metil-4-(metil(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 351)



Etapa A. ((3S,5R)-1-acriiloil-5-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 69, Etapa A, sustituyendo (3R,4R)-3-amino-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo por ((3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo para proporcionar

5 ((3S,5R)-1-acriiloil-5-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, rendimiento del 95 %) como un aceite incoloro.

Etapa B. ((3S,5R)-1-acriiloil-5-metilpirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo. A una solución de N-[(3S, 5R)-5-metil-1-prop-2-enoil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (120 mg,

10 0,47 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadieron NaH (28 mg, 0,71 mmol, 60 % p/p) y yodometano (59 µl, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 100 %) para

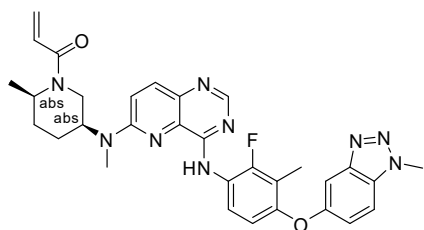
15 obtener N-metil-N-[(3S, 5R)-5-metil-1-prop-2-enoil-pirrolidin-3-il] carbamato de terc-butilo (110 mg, rendimiento del 87 %) en forma de aceite amarillo.

Etapas C a D. 1-((2R,4S)-2-metil-4-(metil(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de

20 acuerdo con las Etapas B a C del Ejemplo 69, sustituyendo el terc-butil (3R,4R)-3-acrilamido-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por ((3S,5R)-1-acriiloil-5-metilpirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 550,2 (M+H).

Ejemplo 71

1-((2R,5S)-5-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 352)

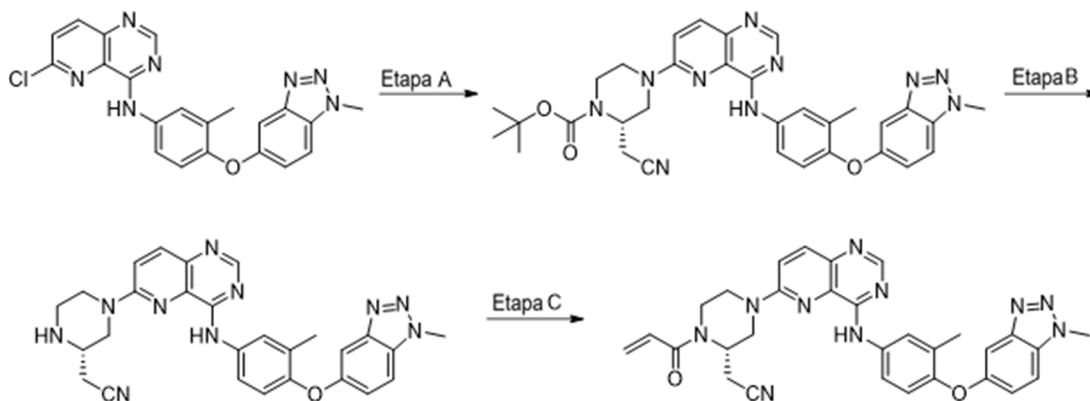


- 5 Etapas A a D. 1-((2R,5S)-5-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 70, Etapas A a D, sustituyendo ((3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo por ((3S,6R)-6-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo y 6-cloro-N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina por 6-fluoro-N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina para proporcionar 1-((2R,5S)-5-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (38,8 mg, rendimiento del 14 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 582,4 (M+H).

15

Ejemplo 72

(S)-2-(1-acriloil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (compuesto 83)



- 20 Etapa A. (S)-2-(cianometil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución

de 6-cloro-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (20 mg, 48 μ mol), (*S*)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (13 mg, 57 μ mol), Cs₂CO₃ (31 mg, 96 μ mol) y dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II) (9 mg, 10 μ mol) en 1,4-dioxano (0,24 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h.

- 5 La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para obtener (*S*)-2-(cianometil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,0 mg, 31 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 607,3 (*M*+*H*).

10

Etapas B. (*S*)-2-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 68, Etapa B, sustituyendo 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo por (*S*)-2-(cianometil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar (*S*)-2-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (11,3 mg, 64 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 507,3 (*M*+*H*).

20

Etapas C. (*S*)-2-(1-acrilol-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 68, Etapa C, sustituyendo 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina por (*S*)-2-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo para dar (*S*)-2-(1-acrilol-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (3,9 mg, 31 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 561,3 (*M*+*H*).

- 30 Los compuestos 83, 353-357 de la Tabla 22 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 72.

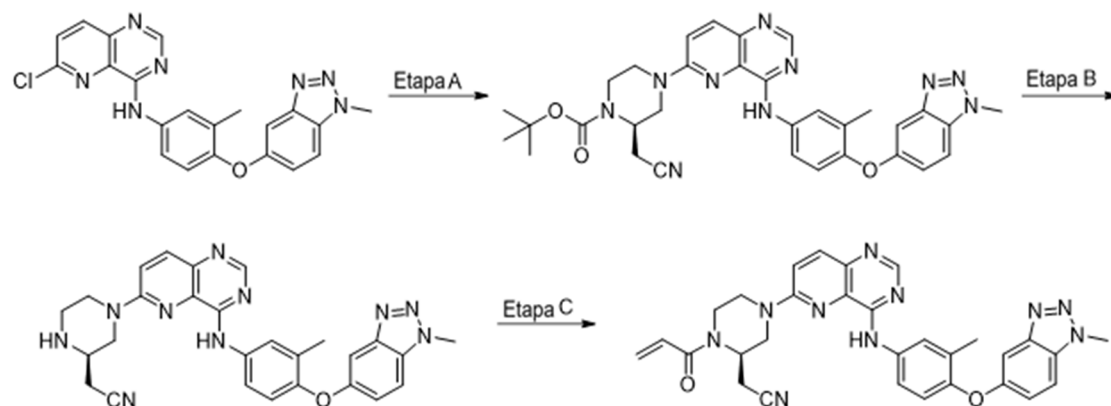
Tabla 22. Compuestos 83, 353-357

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
83		(S)-2-(1-acríloil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	561,3 (M+H)
353		1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	536,3 (M+H)
354		(S)-1-(7-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	550,3 (M+H)
355		(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metil-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	536,3
356		(R)-1-(7-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	550,3 (M+H)
357		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	568,3 (M+H)

Ejemplo 73

(R)-2-(1-acríloil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

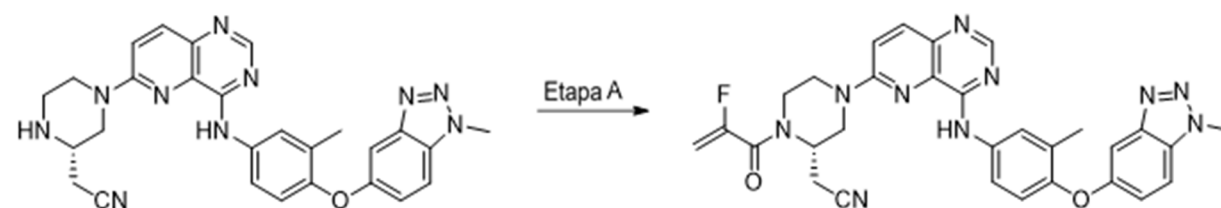
il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (compuesto 84)



(*R*)-2-(1-acriloil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 72, Etapas A a C, sustituyendo (*S*)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo por (*R*)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar (*R*)-2-(1-acriloil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (11,20 mg, 19 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 561,3 (*M*+*H*).

Ejemplo 74

(*S*)-2-(1-(2-fluoroacriloil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (compuesto 85)

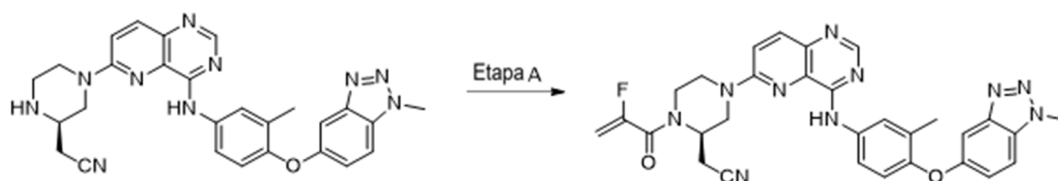


Etapa A. (*S*)-2-(1-(2-fluoroacriloil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo. A una solución de (*S*)-2-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (60,0 mg, 0,12 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (24 mg, 0,26 mmol) y HATU (99 mg, 0,26 mmol) en DMF (1,2 ml) se añadió DIPEA (0,10 ml, 0,59 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con IPA/CHCl₃ al 25 % y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante

HPLC preparativa (MeCN al 5 % a 100 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con IPA/CHCl₃ al 25 % para obtener (S)-2-(1-(2-fluoroacrilil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (29,43 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 579,3 (M+H).

Ejemplo 75

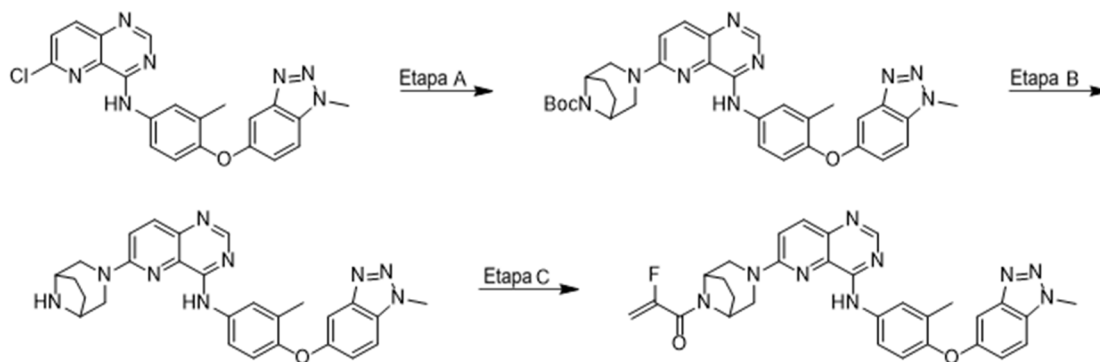
(R)-2-(1-(2-fluoroacrilil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (compuesto 86)



(R)-2-(1-(2-fluoroacrilil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 74, Etapa A, sustituyendo (S)-2-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo por (R)-2-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo para obtener (R)-2-(1-(2-fluoroacrilil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (37,7 mg, 47 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 579,3 (M+H).

Ejemplo 76

2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 87)



Etapa A. 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de 6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,01 mmol) y 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (31 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añadió DIPEA (42 µl, 0,24 mmol). La reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió DMSO (1 ml) y la reacción se calentó a 140 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con MeOH/DCM al 20 % (10 ml x 6), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) para obtener 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (38 mg, rendimiento del 67 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 594,4 (M+H).

Etapa B. 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 68, etapa B, sustituyendo 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo para dar 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (13,9 mg, rendimiento del 45 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 494,3 (M+H).

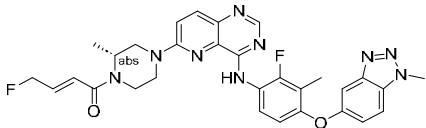
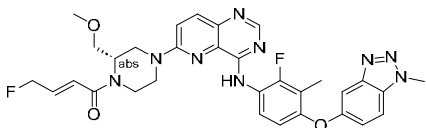
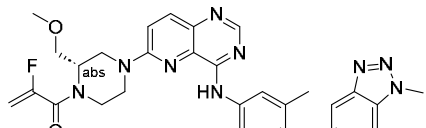
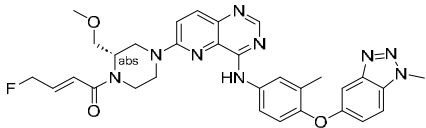
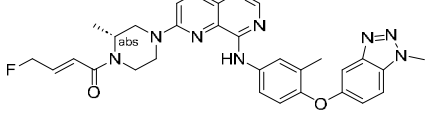
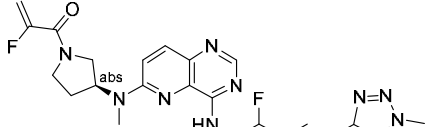
Etapa C. 2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona.

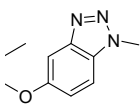
Preparado de acuerdo con el Ejemplo 56, Etapa C, sustituyendo 6-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina por 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina para obtener 2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona (8,7 mg, rendimiento del 52 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 566,3 (M+H).

Los compuestos 87, 88, 358-369 de la Tabla 23 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 76.

Tabla 23. Compuestos 87, 88, 358-369

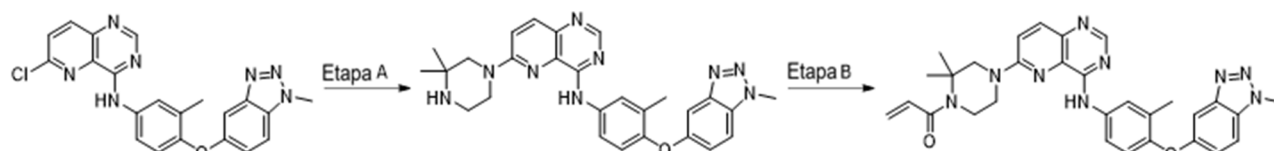
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
87		2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	566,3 (M+H)
88		2-fluoro-1-(5-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona	566,3 (M+H)
358		(E)-4,4-difluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)but-2-en-1-ona	598,3 (M+H)
359		(E)-4,4-difluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)but-2-en-1-ona	584,3 (M+H)

		il)-3,6-diazabicclo[3.1.1]heptan-6-il)but-2-en-1-ona	
360		(R,E)-4-fluoro-1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona	586,4 (M+H)
361		(S,E)-4-fluoro-1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	616,5 (M+H)
362		(S)-2-fluoro-1-(2-(metoximetil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	584,3 (M+H)
363		(S,E)-4-fluoro-1-(2-(metoximetil)-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	598,2 (M+H)
364		(R,E)-4-fluoro-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	568,2 (M+H)
365		(S)-2-fluoro-1-(3-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)(metil)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	572,2 (M+H)

366		2-(metoximetil)-1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	565,3 (M+H)
367		(R,E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)-4,4-difluorobut-2-en-1-ona	586,3 (M+H)
368		(R,E)-4,4-difluoro-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	586,3 (M+H)
369		(S,E)-4,4-difluoro-1-(2-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	586,3 (M+H)

Ejemplo 77

1-(2,2-dimetil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 89)



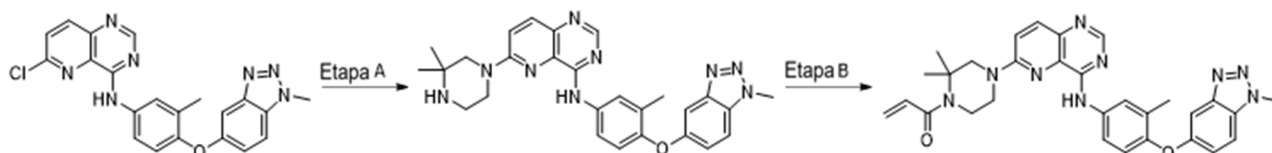
Etapa A. 6-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. Una mezcla de 6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (103 mg, 0,48 mmol) y Cs₂CO₃ (234 mg, 0,72 mmol) en DMF (0,8 ml) se calentó a 110 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc

y se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) para obtener 6-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (8,6 mg, 7 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 496,3 (M+H).

Etapa B. 1-(2,2-dimetil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 6-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (8,6 mg, 17 μmol) y TEA (5 μl, 35 μmol) en DCM (0,17 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acrililo (0,2 M en DCM, 0,10 ml, 20 μmol). La reacción se agitó durante 10 h, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 5 % a 100 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con MeOH al 20 % en DCM para obtener 1-(2,2-dimetil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,7 mg, 59 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 550,3 (M+H).

Ejemplo 78

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-(3-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 90)



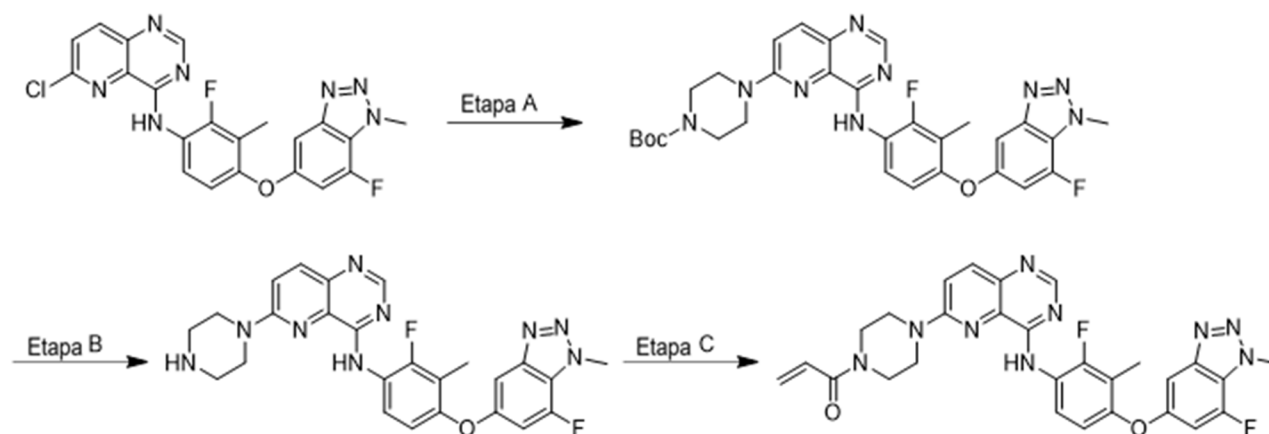
Etapa A. (S)-N-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina. 6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,12 mmol), (S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (96 mg, 0,48 mmol) y Cs₂CO₃ (39 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en DMSO (1,1 ml). La reacción se agitó durante 2 h a 115 °C y durante 16 h a 150 °C. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 %

al 20 %) para obtener (S)-3-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, rendimiento del 77 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 482,3 (M+H).

- 5 Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-(3-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 77, Etapa B, sustituyendo 6-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina por (S)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (25 mg, 52 μ mol) para obtener (S)-1-(3-metil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona 2,2,2-trifluoroacetato (8,5 mg, rendimiento del 24 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 536,3 (M+H).
- 10

15 Ejemplo 79

1-(4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 91)



- Etapa A. 4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 6-cloro-N-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (95 mg, 0,21 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (39 mg, 0,21 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas
- 20

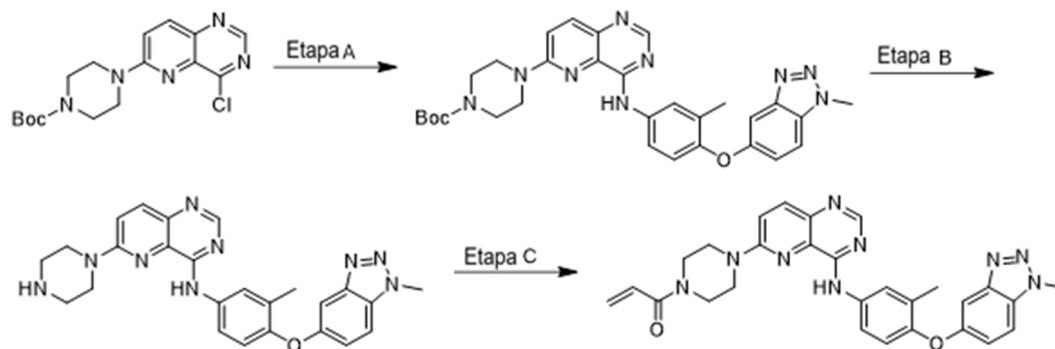
se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-[4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (92 mg, rendimiento del 73 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 604,4 (M+H).

Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 68, Etapa B, sustituyendo 3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo por 4-[4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo para obtener N-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina 2,2,2-trifluoroacetato (94 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 504,2 (M+H-TFA).

Etapa C. 1-(4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 68, Etapa C, sustituyendo 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina por N-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina 2,2,2-trifluoroacetato (76 mg, 0,12 mmol) para dar 1-[4-[4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (4,7 mg, rendimiento del 7 %) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 558,3 (M+H).

Ejemplo 80

1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 92)



Etapa A. 4-(8-((3-metil-4-((1-m etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,88 mmol) en IPA (5 ml) se le
 5 añadió 3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina (152 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se inactivó con H₂O(10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 45 % a 75 %/NH₄HCO₃ acuoso 10 mM) para obtener 4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina -1-carboxilato de terc-butilo
 10 (150 mg, rendimiento del 43 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568,1 (M+H).

Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-
 15 6-(piperazin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,24 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml, 27,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró al vacío para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (140 mg,
 20 rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 468,1 (M+H-TFA).

Etapa C. 1-(4-(8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina
 25

(140 mg, 0,24 mmol) en DCM (3 ml) se purgó con N₂ y se enfrió a -40 °C. Se añadieron gota a gota TEA (101 µl, 0,72 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (24 µl, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla a -40 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 25 % a 55 %/NH₄HCO₃ acuoso 10 mM) para obtener 1-[4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il) oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (50 mg, rendimiento del 39 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 522,1 (M+H).

10

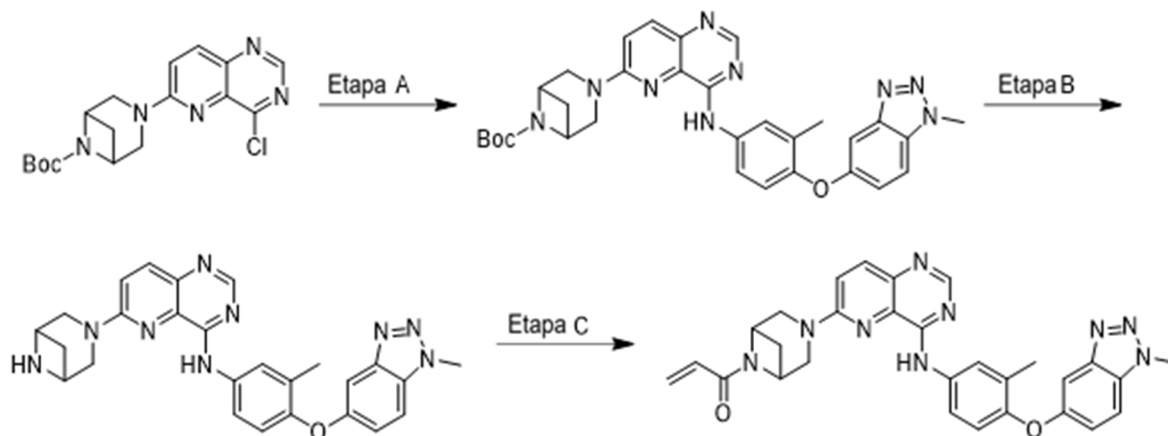
Los compuestos 92, 370-372 de la Tabla 24 a continuación se sintetizaron de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 80.

Tabla 24. Compuestos 92, 370-372

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
92		1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	522,1 (M+H)
370		1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	587,3 (M+H)
371		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	538,2 (M+H)
372		1-(4-(4-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	569,3 (M+H)

Ejemplo 81

1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 93)



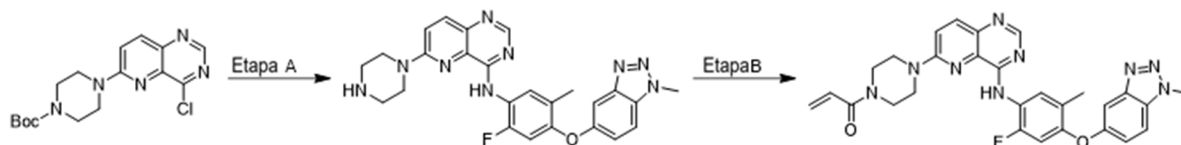
5

1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 80, Etapas A a C, sustituyendo 4-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo para dar 1-[3-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]prop-2-en-1-ona (22 mg, rendimiento del 6 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 534,4 (M+H).

10

Ejemplo 82

1-(4-(4-((2-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 94)



Etapa A. N-(2-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 80, Etapa A, sustituyendo 3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina por 2-fluoro-5-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina para proporcionar N-[2-fluoro-5-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-

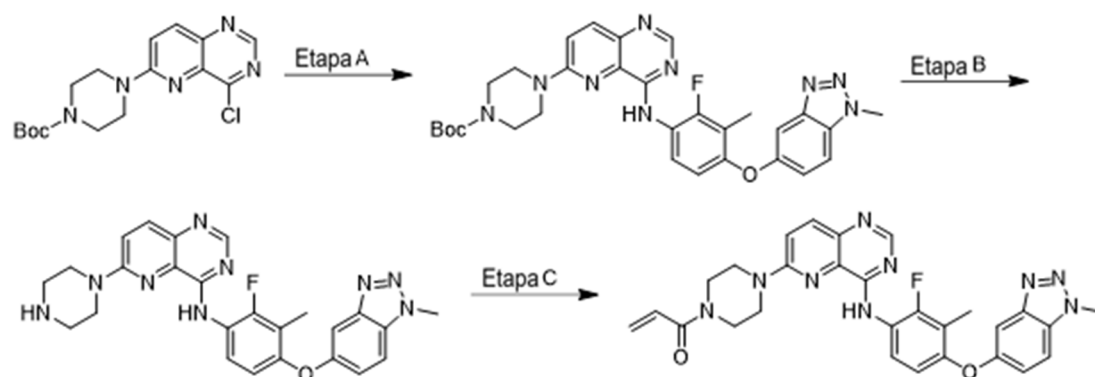
20

il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 77 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 486,2 (M+H).

Etapa B. 1-(4-(4-((2-fluoro-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 80, Etapa C, sustituyendo 4-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por N-[2-fluoro-5-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina para obtener 1-[4-[4-[2-fluoro-5-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (70 mg, rendimiento del 46 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 540,3 (M+H).

Ejemplo 83

1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 95)



Etapa A. 4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina (100 mg, 0,37 mmol) en IPA (6 ml) se le añadió DIPEA (0,19 ml, 1,10 mmol) y 4-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (193 mg, 0,55 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MeOH/DCM al 10 % (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 75 %) para obtener 4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-

metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina -1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, rendimiento del 35 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 586,3 (M+H).

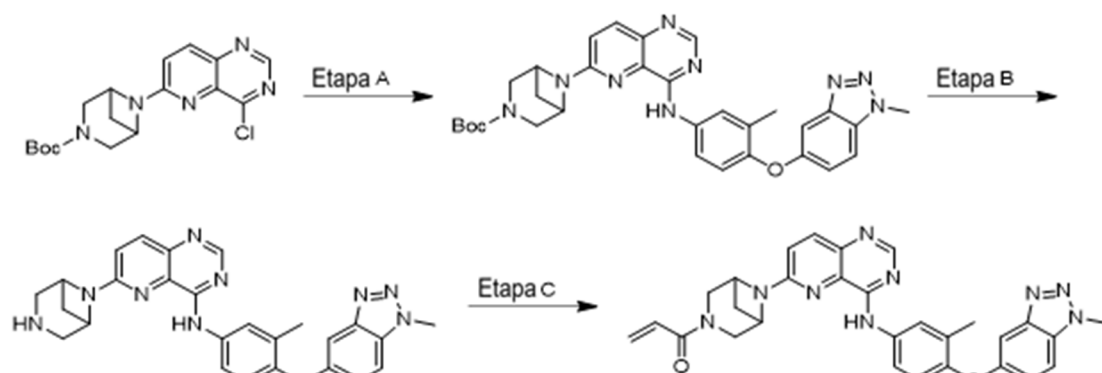
- 5 Etapa B. Clorhidrato de N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,13 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de N-
- 10 [2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (105 mg, cuant.) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 486,2 (M+H-HCl).

- Etapa C. 1-(4-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de clorhidrato de N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,19 mmol) en DMF (8 ml) se añadió DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol). La solución se enfrió a -50 °C, seguido de la adición gota a gota de cloruro de prop-2-enoilo (16 µl, 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a -50 °C y se inactivó con
- 20 NaHCO₃ ac. sat. (0,5 ml). El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 24 % a 54 %/NH₄HCO₃ acuoso al 0,08 %) para obtener 1-[4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (49 mg, rendimiento del 46 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 540,3 (M+H).

25

Ejemplo 84

1-(6-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 96)



Etapa A. 6-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 6-(4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 1,13 mmol) en IPA (3 ml) se añadieron 3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina (288 mg, 1,13 mmol) y DIPEA (0,59 ml, 3,40 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 5 % a 10 %) para obtener 6-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (140 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 580,3 (M+H).

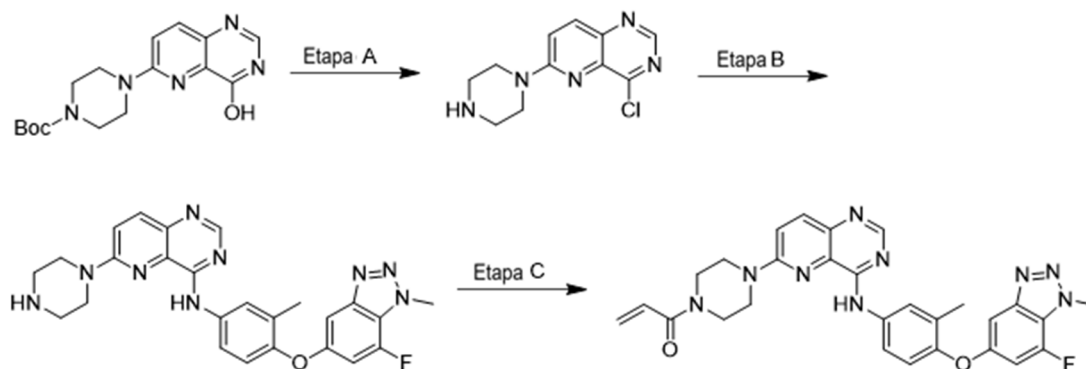
Etapa B. 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 6-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml, 27 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se inactivó lentamente con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM al 10 %) para obtener 6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (60 mg, rendimiento del 58 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 480,1 (M+H).

Etapa C. 1-(6-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)prop-2-en-1-ona. Se colocó una solución de 6-

(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 ml) se colocó bajo N₂ y se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota TEA (42 µl, 0,30 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (9,8 µl, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 27 % a 57 %/NH₄HCO₃ acuoso al 0,08 %) para obtener 1-[6-[4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il) oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]prop-2-en-1-ona (12 mg, rendimiento del 22 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 534,2 (M+H).

Ejemplo 85

1-(4-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (compuesto 97)



15

Etapa A. 4-cloro-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidina. A una solución de 4-(4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,36 mmol) en tolueno (1,2 ml) se añadieron DIPEA (0,13 ml, 0,72 mmol) y POCl₃ (0,34 ml, 3,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C, se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida para obtener 4-cloro-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidina (90 mg, pureza del 20 %) en forma de sólido marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 250,0 (M+H).

20

Etapa B. N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-cloro-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidina (86 mg, 0,34 mmol) en IPA (2,0 ml) se le añadió 4-((7-fluoro-1-metil-1H-

25

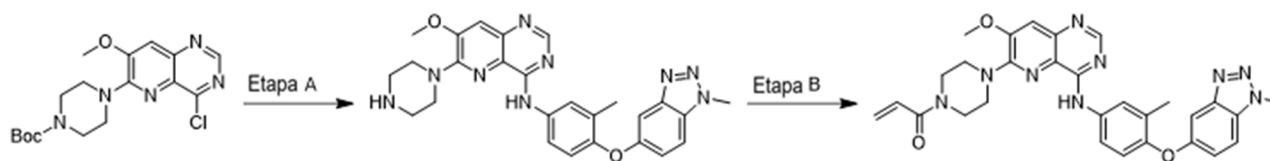
benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilanilina (56 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml), se basificó con NaHCO₃ ac. sat. (pH 8) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material
 5 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 1 % a 40 %) para obtener N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (70 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 486,4 (M+H).

- 10 Etapa C. 1-(4-(4-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-(4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TEA (43 µl, 0,31 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoilo (8 µl, 0,10 mmol).
 15 La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío. El sólido bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 30 % a 60 %/NH₄HCO₃ acuoso 10 mM) para obtener 1-(4-(4-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil) amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (12 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 540,3 (M+H).

20

Ejemplo 86

1-(4-(7-metoxi-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 98)



- 25 Etapa A. 7-metoxi-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de clorhidrato de 4-(4-cloro-7-metoxi-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (157 mg, 0,38 mmol) en IPA (2 ml) se le añadió 3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina (58 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h y se neutralizó (pH 7) con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se concentró al vacío

y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 20 % a 30 %) para obtener 7-metoxi-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (125 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 498,3 (M+H).

5

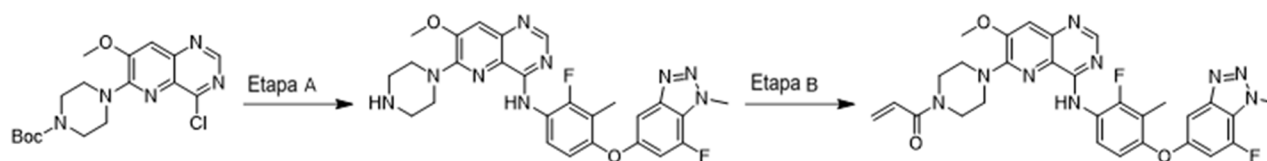
Etapa B. 1-(4-(7-metoxi-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 7-metoxi-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (125 mg, 0,25 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TEA (0,10 ml, 0,75 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de prop-2-enoilo (41 µl, 0,50 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 28 % a 58 %/ NH_4HCO_3 acuoso 10 mM) para obtener 1-[4-[7-metoxi-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (38,5 mg, rendimiento del 28 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 552,2 (M+H).

10

15

Ejemplo 87

1-(4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 99)



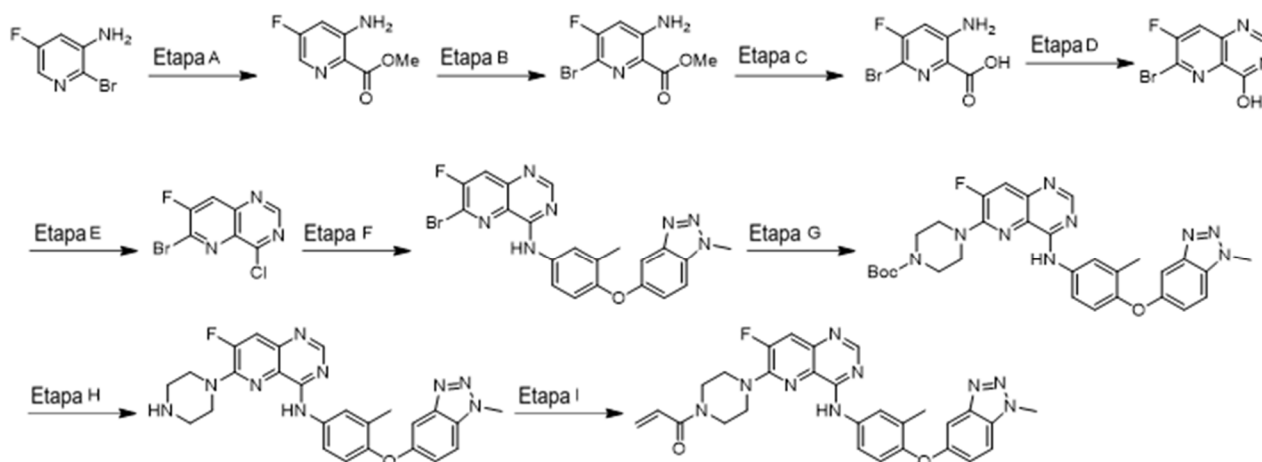
20

1-(4-(4-((2-fluoro-4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 86, Etapas A a B, sustituyendo 3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxianilina por 2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metilanilina para proporcionar 1-[4-[4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metilanilino]-7-metoxi-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (6,5 mg, rendimiento del 6 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 588,3 (M+H).

25

Ejemplo 88

1-(4-(7-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 373)



Etapa A. 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo. A una solución de 2-bromo-5-fluoropiridin-3-amina (2,0 g, 10,5 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (0,38 g, 0,52 mmol) y TEA (2,91 ml, 20,9 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se calentó a 60 °C durante 48 h bajo CO (50 psi). La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, eluyendo con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 3 % a 33 %/NH4HCO3 acuoso al 0,05 %). La liofilización produjo 3-amino-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (650 mg, rendimiento del 36 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 171,2 (M+H).

Etapa B. 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo. A una solución de 3-amino-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (550 mg, 3,23 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió NBS (690 mg, 3,88 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 20 % a 25 %) para obtener 3-amino-6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (750 mg, rendimiento del 92 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 249,0, 251,0 (M+H).

Etapa C. Ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolínico. A una solución de 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,19 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,4 ml) se añadió NaOH (192 mg, 4,80 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 1 M (pH = 4) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolínico (230 mg, rendimiento del 82 %) en forma de sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 234,9, 236,9 (M+H).

10

Etapa D. 6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol. A una solución de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolínico (210 mg, 0,89 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió acetato de formamidina (200 mg, 1,92 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 6-bromo-7-fluoro-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (205 mg, rendimiento del 94 %) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 244,0, 246,0 (M+H).

15

Etapa E. 6-bromo-4-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina. A una solución de 6-bromo-7-fluoro-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,61 mmol) en PhMe (3 ml) se le añadieron POCl₃ (0,12 ml, 1,24 mmol) y DIPEA (0,54 ml, 3,09 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-pirido[3,2-d]pirimidina (180 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo.

25

Etapa F. 6-bromo-7-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-pirido[3,2-

30

d]pirimidina (160 mg, 0,61 mmol) en IPA (4 ml) se le añadió 3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilina (160 mg, 0,63 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 50 % a 65 %) para obtener 6-bromo-7-fluoro-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (170 mg, rendimiento del 40 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 480,0, 482,0 (M+H).

10 Etapa G. 4-(7-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 0,66 mmol), 6-bromo-7-fluoro-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,22 mmol), RuPhos Pd G3 (20 mg, 24 µmol) y Cs₂CO₃ (210 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N₂. La reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h bajo N₂. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM al 5 %) para obtener 4-[7-fluoro-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, rendimiento del 33 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 586,3 (M+H).

25 Etapa H. 7-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-[7-fluoro-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 68 µmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM al 10 %) para obtener 7-fluoro-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (31 mg,

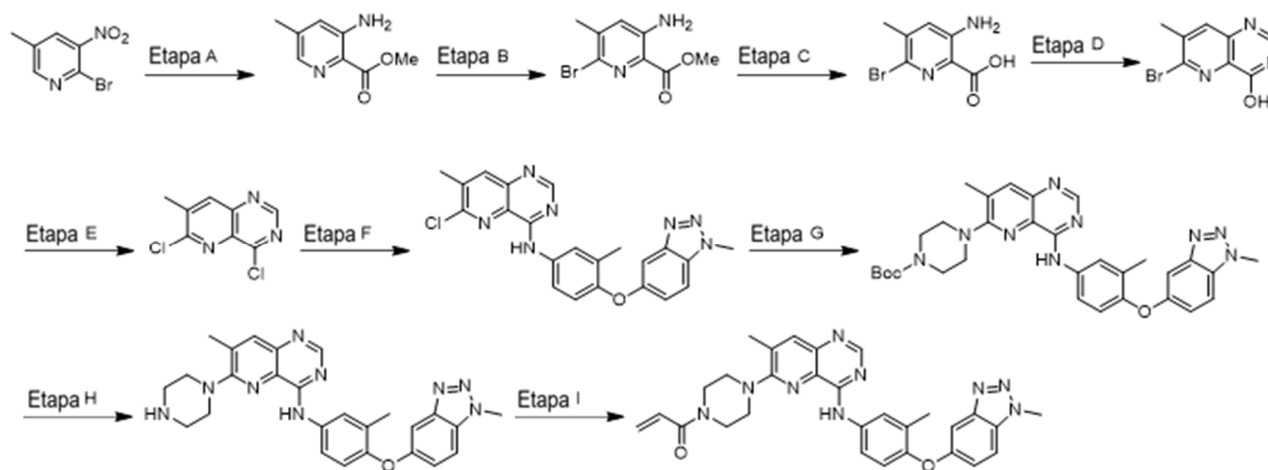
rendimiento del 92 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 486,2 (M+H).

Etapa I. 1-(4-(7-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una mezcla de 7-fluoro-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (28 mg, 57 μ mol) y TEA (28 μ l, 198 μ mol) en DCM (2 ml) se purgó con N_2 y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de prop-2-enoilo (5,4 μ l, 66 μ mol) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 7 % a 10 %) para obtener 1-[4-[7-fluoro-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (24 mg, rendimiento del 75 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 540,3 (M+H).

15

Ejemplo 89

1-(4-(7-metil-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 374)



20 Etapas A a D. 6-bromo-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-ol. Preparado de acuerdo con las Etapas A a D del Ejemplo 88, sustituyendo 2-bromo-5-fluoro-piridin-3-amina por 2-bromo-5-metil-3-nitropiridina para proporcionar 6-bromo-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (200 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 239,8, 241,8 (M+H).

Etapa E. 4,6-dicloro-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina. A una solución de 6-bromo-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (120 mg, 0,50 mmol) en SOCl₂ (5 ml) se le añadió DMF (4 µl, 0,05 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h y se concentró al vacío para obtener 4,6-dicloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidina (160 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 214,1 (M+H).

Etapa F. 6-cloro-7-metil-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 88, Etapa F, sustituyendo 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-pirido[3,2-d]pirimidina por 4,6-dicloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidina para proporcionar 6-cloro-7-metil-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (120 mg, rendimiento del 35 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 432,2 (M+H).

Etapa G. 4-(7-metil-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 6-cloro-7-metil-N-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-fenil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (60 mg, 0,12 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 1,77 mmol) y DIPEA (64 µL, 0,37 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 2 h en un tubo sellado. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM al 10 %) para obtener 4-[7-metil-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, rendimiento del 53 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 582,4 (M+H).

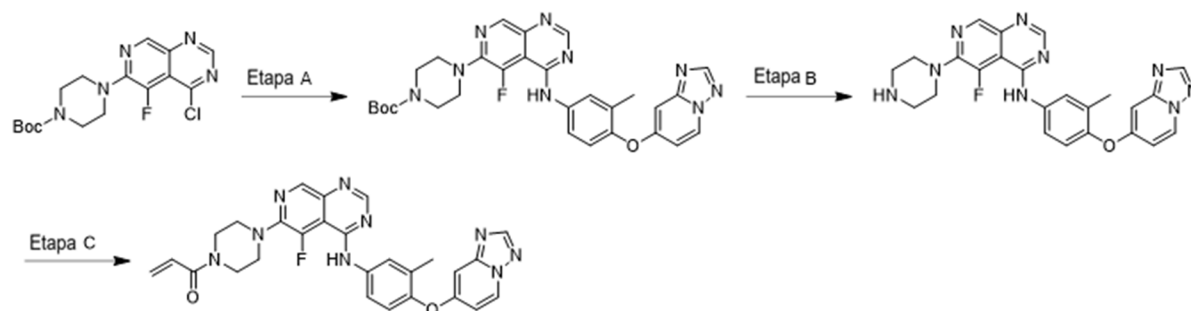
Etapas H a I. 1-(4-(7-metil-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con las Etapas H a I del Ejemplo 88, sustituyendo 4-[7-fluoro -4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-[7-metil-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-

il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo para obtener 1-(4-(7-metil-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (7 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 536,3 (M+H).

5

Ejemplo 90

1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 100)



- 10 Etapa A. 4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(4-cloro-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,24 mmol) en IPA (10 ml) se le añadieron DIPEA (0,11 ml, 0,61 mmol) y 3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)anilina (49,0 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET a 1 % a 30 %) para obtener 4-[5-fluoro-4-[3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)anilino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato (110 mg, rendimiento del 96 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 572,4 (M+H).
- 15
- 20

- Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-[5-fluoro-4-[3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)anilino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato (110 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml, 67,3 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se concentró al vacío para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 5-fluoro-N-[3-
- 25

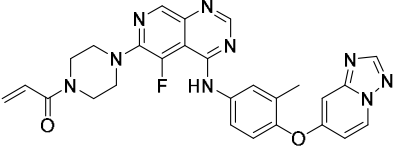
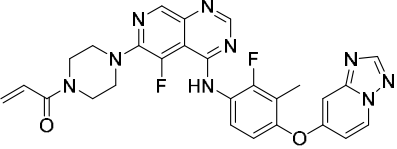
metil-4- ([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (90 mg, rendimiento del 81 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 472,2 (M+H-TFA).

- 5 Etapa C. 1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 5-fluoro-N-[3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)fenil]-6-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (85 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (94 µl, 0,54 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoilo (15 µl, 0,18 mmol) y se agitó la reacción a -78 °C durante 5 minutos. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 20 % a 59 %/NH₄OH acuoso al 0,05 %) para obtener 1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (38 mg, rendimiento del 40 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 526,3 (M+H).

Los compuestos 100-103 de la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 90.

20

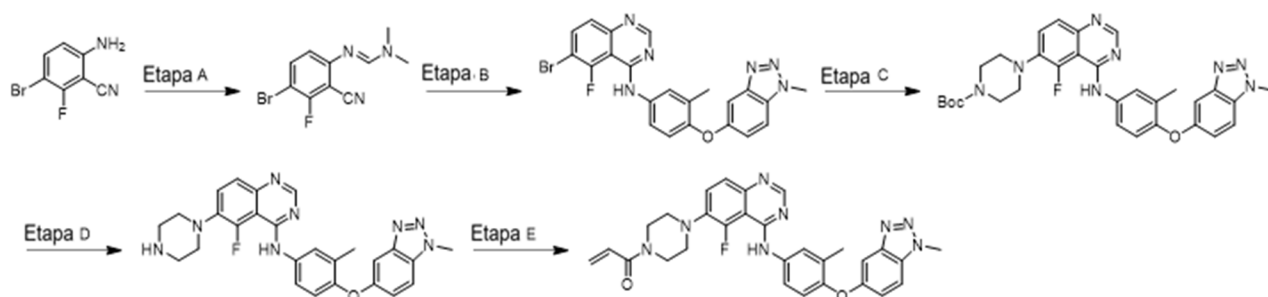
Tabla 8: Lista de compuestos 101-103

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
100		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	526,3 (M+H)
101		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)-5-fluoropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	544,4 (M+H)

102		1-(4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	540,1 (M+H)
103		1-(4-(5-fluoro-4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	558,3 (M+H)

Ejemplo 91

1-(4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 104)



5

Etapa A. N'-(4-bromo-2-ciano-3-fluorofenil)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución de 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (400 mg, 1,86 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió DMF-DMA (0,49 ml, 3,72 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 30 min y se concentró al vacío para proporcionar N'-(4-bromo-2-ciano-3-fluorofenil)-N,N-dimetilformimidamida (500 mg, rendimiento del 96 %) como un sólido rojo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 270,0 (M+H).

10

Etapa B. 6-bromo-5-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)quinazolin-4-amina. A una solución de N'-(4-bromo-2-ciano-3-fluorofenil)-N,N-dimetilformimidamida (300 mg, 1,07 mmol) en AcOH (12 ml) se añadió 3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)anilina (274 mg, 1,07 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C, se agitó durante 2 h y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. Esta reacción se combinó con otro lote (50 mg, 0,17 mmol) y se filtró la suspensión. La torta del filtrado se lavó con agua (3 ml) y el

15

sólido se secó al vacío para obtener 6-bromo-5-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)quinazolin-4-amina (415 mg, rendimiento del 70 %) como un sólido blanquecino. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 479,0 (M+H).

- 5 Etapa C. 4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 6-bromo-5-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)quinazolin-4-amina (175 mg, 0,36 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (201 mg, 1,08 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (352 mg, 1,08 mmol), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 36 µmol) y Xantphos (42 mg, 72 µmol). La mezcla se calentó a 100 °C, se agitó durante 4 h y se inactivó con agua (5 ml). Este lote se combinó con otro lote inactivado (200 mg, 0,42 mmol). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 0 % a 80 %) para obtener 4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazina-1-carboxilato (390 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 585,4 (M+H).
- 10
- 15

- Etapa D. Clorhidrato de 5-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina. Una solución de 4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de HCl (4 M en EtOAc, 1 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de 5-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina (113 mg, rendimiento del 94 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 485,3 (M+H-HCl).
- 20
- 25

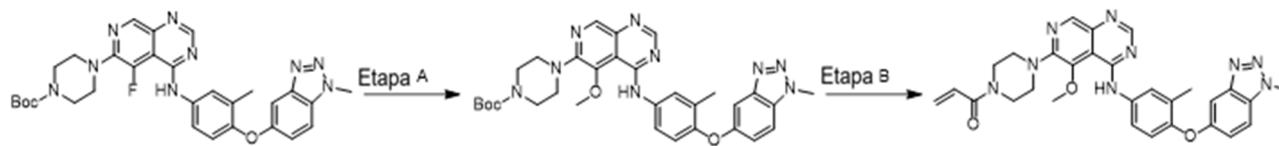
- Etapa E. 1-(4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Dos lotes en paralelo contenían cada uno una solución de 5-fluoro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina (50 mg, 91 µmol) y DIPEA (79 µl, 453 µmol) en DCM (2 ml).
- 30

La solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoilo (7,4 μl , 91 μmol). La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min y se inactivó con NaHCO_3 ac. sat. (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo
 5 bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 24 % a 44 %/TFA acuoso al 2,25 %) y se combinaron los dos lotes para proporcionar 1-(4-(5-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (34 mg, rendimiento del 35 %), que se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 539,3 (M+H).

10

Ejemplo 92

1-(4-(5-metoxi-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 105)



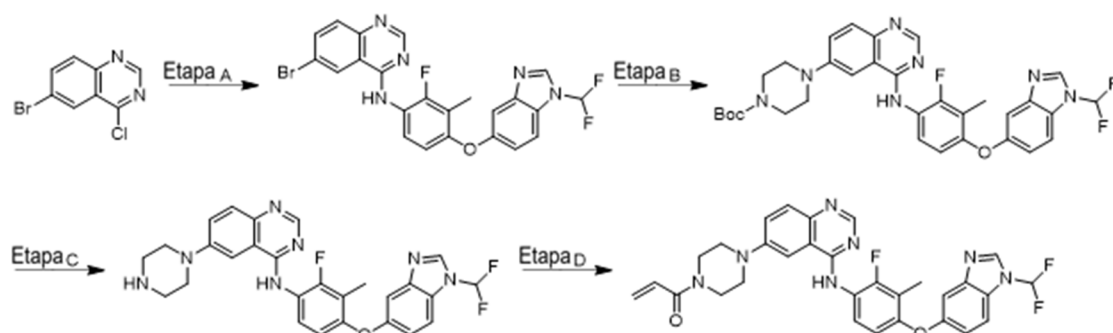
15 Etapa A. 4-(5-metoxi-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-[5-fluoro-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,17 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOMe (9,2 mg, 0,17 mmol). La mezcla se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y se concentró al vacío. El material bruto
 20 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 1 % a 50 %) para obtener 4-[5-metoxi-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, rendimiento del 78 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 598,5 (M+H).

25 Etapa B. 1-(4-(5-metoxi-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 4-[5-metoxi-4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml, 40,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se concentró al vacío. El residuo bruto se suspendió

en DCM (5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadieron DIPEA (53 µl, 0,30 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (8,2 µl, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 36 % a 66 %/NH₄OH acuoso al 0,05 %) para obtener 1-[4-[5-metoxi -4-[3-metil-4-(1-metilbenzotriazol-5-il)oxi-anilino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (18 mg, rendimiento del 32 %) como sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 552,3 (M+H).

10 Ejemplo 93

1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 375)



Etapa A. 6-bromo-N-(4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)quinazolin-4-amino. Dos lotes se procesaron en paralelo, cada uno de ellos contenía una solución de 4-[1-(difluorometil)-1H-benzotriazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metilfenilamina (400 mg, 1,04 mmol) y 6-bromo-4-cloro-quinazolina (279 mg, 1,2 mmol) en n-BuOH (5 ml). Se añadió gota a gota TFA (0,23 ml, 3,1 mmol) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. Se combinaron los lotes, se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 65 % a 100 %) para obtener 6-bromo-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-benzotriazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metil-fenil]quinazolin-4-amino (800 mg, rendimiento del 61 %) en forma de aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 514,1, 516,1 (M+H).

Etapa B. 4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)quinazolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se realizaron dos lotes en paralelo, cada uno de los cuales contenía una solución de 6-bromo-N-[4-[1-(difluorometil)benzimidazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metil-fenil]quinazolin-4-amina (150 mg, 0,24 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (267 mg, 1,43 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml). Se añadieron *terc*-butóxido de sodio (0,60 ml, 2 M en THF, 1,20 mmol) y 1,3-bis[2,6-bis(1-etilpropil)fenil]-4,5-dicloro-2H-imidazol-1-ilo-2-ido;3-cloropiridina;dicloropalladio (41 mg, 0,05 mmol), se purgó el matraz con N₂ y se agitó la reacción a 105 °C durante 12 h. Se combinaron los dos lotes, se inactivaron con agua (15 ml) y se extrajeron con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 50 % a 100 %) para obtener 4-[4-[4-[1-(difluorometil)benzimidazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metilanilino]quinazolin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, rendimiento del 35 %) en forma de aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 620,3 (M+H).

Etapa C. Clorhidrato de N-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina. A una solución de 4-[4-[4-[1-(difluorometil)benzimidazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metilanilino]quinazolin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió HCl (3,6 ml, 2 M en EtOAc, 7,2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de N-[4-[1-(difluorometil)benzimidazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metil-fenil]-6-piperazin-1-il-quinazolin-4-amina (139 mg, rendimiento del 98 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 520,3 (M+H-HCl).

25

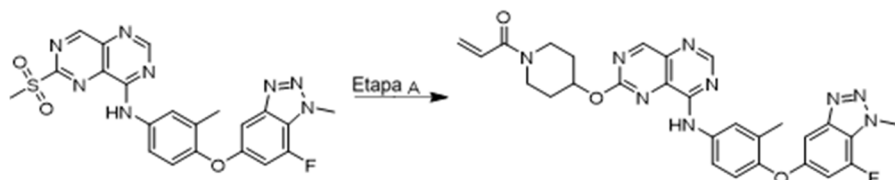
Etapa D. 1-(4-(4-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)quinazolin-6-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de clorhidrato de N-[4-[1-(difluorometil)benzimidazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metil-fenil]-6-piperazin-1-il-quinazolin-4-amina (130 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (81 µl, 0,47 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoilo (19 µl, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C. La reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (2 ml) y se extrajo

30

con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 25 %/ácido fórmico acuoso al 0,23 %) y se liofilizó para obtener 1-[4-[4-[4-[1-(difluorometil)bencimidazol-5-il]oxi-2-fluoro-3-metil-anilino]quinazolin-6-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (45 mg, rendimiento del 33 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 574,3 (M+H).

Ejemplo 94

1-(4-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 106)



Etapa A. 1-(4-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se enfrió a 0 °C una solución de 1-(4-hidroxi-1-piperidil)prop-2-en-1-ona (43,1 mg, 278 µmol) en THF (3 ml) y se le añadió NaH (11 mg, 0,28 mmol, 60 % en peso). La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min y se añadió N-[4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-fenil]-6-metilsulfonil-pirimido[5,4-d] pirimidin-4-amina (89 mg, 0,19 mmol). Después de otros 30 min, la reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 36 % a 66 %/FA acuoso al 0,1 %) para obtener 1-[4-[4-[4-(7-fluoro-1-metil-benzotriazol-5-il)oxi-3-metil-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]oxi-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (35 mg, rendimiento del 32 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 556,2 (M+H).

Los compuestos 106, 376-381 de la Tabla 25 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 94, Etapa A.

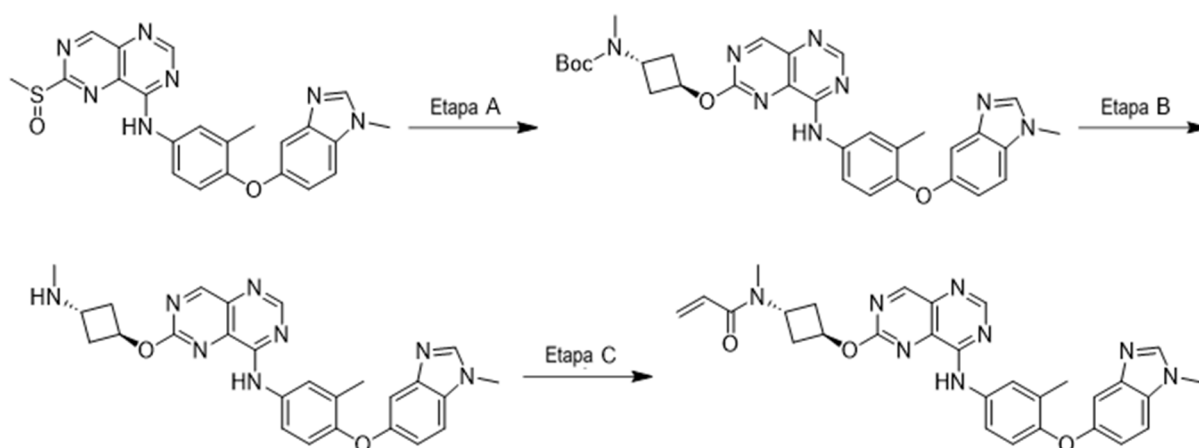
Tabla 25: Lista de compuestos 106, 376-381

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
106		1-(4-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	556,2 (M+H)
376		1-(4-((8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilo)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	524,2 (M+H)
377		1-(3-((8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilo)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	510,2 (M+H)
378		1-(4-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	537,3 (M+H)
379		1-(4-((8-((3-metoxi-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	553,3 (M+H)
380		1-(4-((8-((4-((1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	573,3 (M+H)

		2-en-1-ona	
381		1-(4-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	555,3 (M+H)

Ejemplo 95

N-metil-N-((1R,3R)-3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)acrilamida (compuesto 382)



5

Etapa A. metil((1R,3R)-3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)carbamato de terc-butilo. A una solución de ((1R,3R)-3-hidroxiciclo-butil)(metil)carbamato de terc-butilo (108 mg, 0,54 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (35,9 mg, 0,90 mmol, 60 % p/p). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(metilsulfinil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,45 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 25 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 10 %) para obtener metil((1R,3R)-3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (200 mg, rendimiento del 66 %) como un

15

sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 583,4 (M+H).

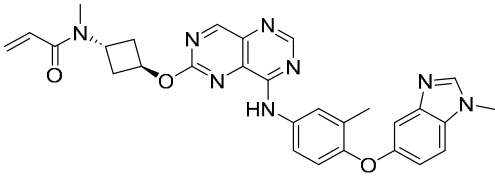
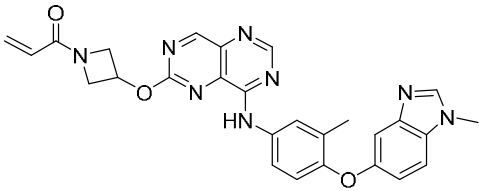
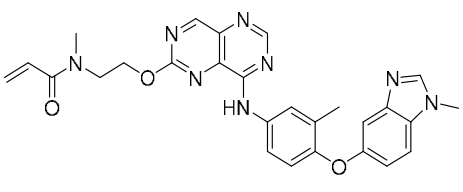
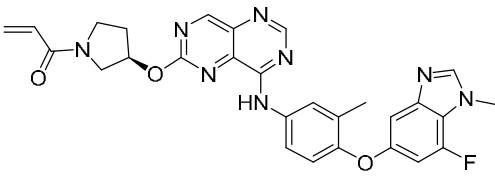
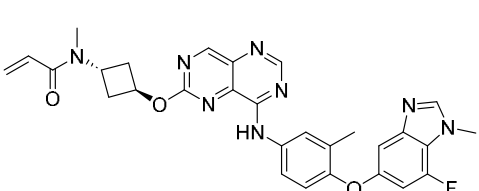
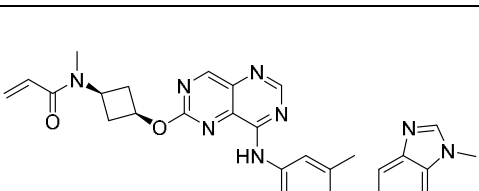
Etapa B. N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-((1R,3R)-3-(metilamino)ciclobutoxi)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. Una mezcla de metil((1R,3R)-3-((8-
5 ((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (175 mg, 0,30 mmol) y TFA (1 ml, 13,5 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida para dar trifluoroacetato de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-((1R,3R)-3-(metilamino)ciclobutoxi)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (179 mg, rendimiento cuantitativo)
10 como un aceite amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 483,1 (M+H-TFA).

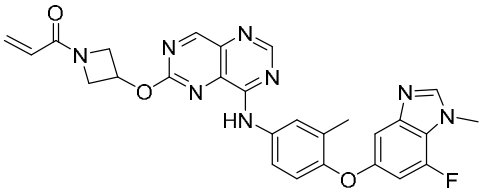
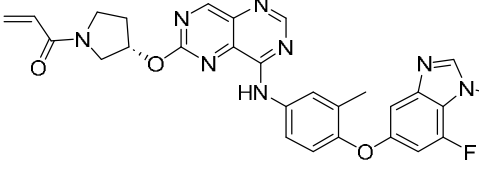
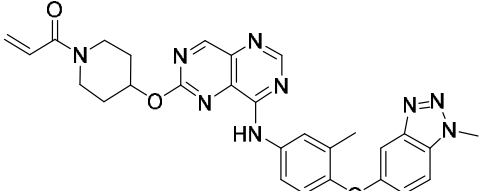
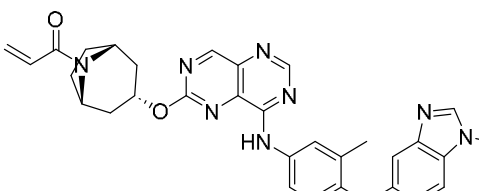
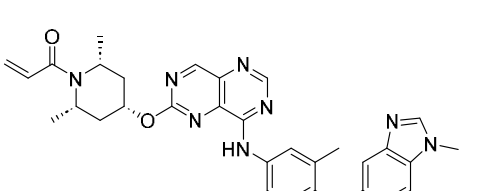
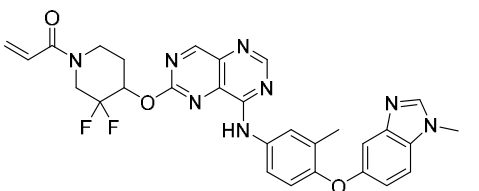
Etapa C. N-metil-N-((1R,3R)-3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)acrilamida. A una solución de trifluoroacetato de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-((1R,3R)-3-(metilamino)ciclobutoxi)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,29 mmol) en DCM (4 ml) se
15 añadió TEA (0,20 ml, 1,42 mmol). La mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (35 uL, 0,43 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 25 % a 55 %/ NH_4HCO_3 al 0,1%) y se liofilizó para proporcionar N-metil-N-((1R,3R)-3-((8-((3-
20 metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido [5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)acrilamida (46,2 mg, rendimiento del 30 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 537,3 (M+H).

Los compuestos 382 a 393 de la Tabla 26 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 95, Etapas
25 A a C.

Tabla 26: Lista de compuestos 382-393

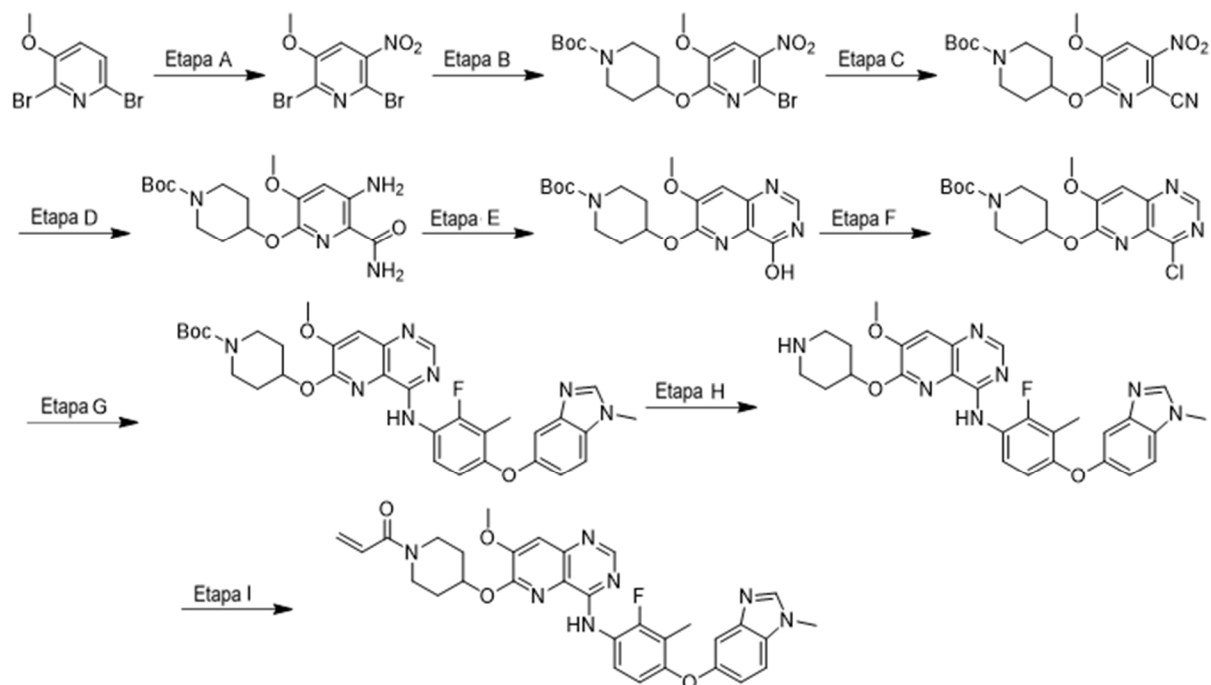
ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
--------------	------------	----------------	--------------

382		N-metil-N-((1r,3r)-3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)acrilamida	537,3 (M+H)
383		1-(3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	509,1 (M+H)
384		N-metil-N-(2-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)acrilamida	511,1 (M+H)
385		(R)-1-(3-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,3 (M+H)
386		N-((1r,3r)-3-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)-N-metilacrilamida	555,3 (M+H)
387		N-((1s,3s)-3-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)ciclobutil)-N-metilacrilamida	555,1 (M+H)

388		1-(3-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	527,3 (M+H)
389		(S)-1-(3-((8-((4-((7-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	541,2 (M+H)
390		1-(4-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	538,3 (M+H)
391		1-((1R,3r,5S)-3-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	563,3 (M+H)
392		1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetil-4-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	565,3 (M+H)
393		1-(3,3-difluoro-4-((8-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	573,2 (M+H)

Ejemplo 96

1-(4-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 394)



5

Etapa A. 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina. Una solución de HNO₃ (10 ml) y H₂SO₄ (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 2,6-dibromo-3-metoxi-piridina (2,00 g, 7,49 mmol) en porciones. La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió lentamente en agua helada a 0~5 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 20 %) para obtener 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitro-piridina (1,1 g, rendimiento del 47 %) en forma de sólido blanco.

10

15

Etapa B. 4-((6-bromo-3-metoxi-5-nitropiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (637 mg, 3,16 mmol) en THF (10 ml) se colocó bajo N₂ y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (253 mg, 6,33 mmol, 60 % p/p) y la reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir gota a gota 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitro-piridina 2 (1,00 g, 3,16 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C y se

agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PET al 10 % a 20 %) para obtener

5 4-[(6-bromo-3-metoxi-5-nitro-2-piridil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, rendimiento del 76 %) en forma de sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 376,0, 378,0 ($\text{M}+\text{H}^+\text{Bu}$).

Etapa C. 4-[(6-ciano-3-metoxi-5-nitropiridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una

10 solución de 4-[(6-bromo-3-metoxi-5-nitro-2-piridil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,31 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió CuCN (0,41 g, 4,61 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-[(6-ciano-3-

15 metoxi-5-nitro-2-piridil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo 5 (1,0 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido gris. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 323,1 ($\text{M}+\text{H}^+\text{Bu}$).

Etapa D. 4-[(5-amino-6-carbamoyl-3-metoxipiridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-[(6-ciano-3-metoxi-5-nitro-2-piridil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 (950 mg, 2,51 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió polvo de Fe (561 mg, 10,0 mmol) y NH_4Cl (537 mg, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La suspensión se filtró y la torta del filtrado se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose 4-[(5-amino-6-carbamoyl-3-metoxi-2-piridil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (860 mg, rendimiento del 93 %) en forma de sólido gris. LCMS (MM-

25 ES+APCI, Pos): m/z 367,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Etapa E. 4-[(4-hidroxi-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-[(5-amino-6-carbamoyl-3-metoxi-2-piridil)oxi] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,09 mmol) y $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (10 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h.

30 La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 5 % a 10 %) para obtener 4-(4-hidroxi-7-metoxi-

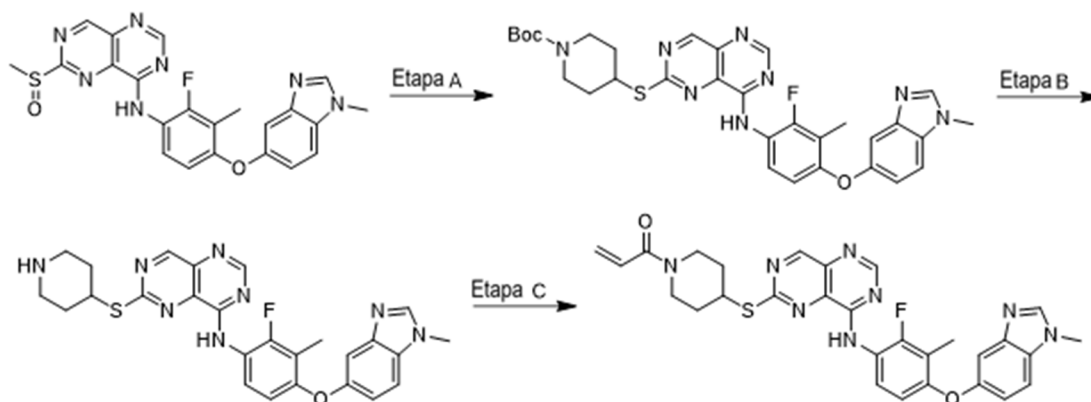
pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, rendimiento del 48 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 377,0 (M+H).

5 Etapas F a G. 4-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 88, Etapas E a F, sustituyendo 6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol por 4-((4-hidroxi-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar 4-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
10 (110 mg, rendimiento del 69 %) como un aceite marrón. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 530,3 (M+H-Boc).

Etapas H a I. 1-(4-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado de acuerdo con
15 las Etapas H a I del Ejemplo 88, sustituyendo 4-(7-fluoro-4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-6-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para obtener 1-(4-((4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)-7-metoxipirido[3,2-
20 d]pirimidin-6-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, rendimiento del 20 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 584,2 (M+H).

Ejemplo 97

1-(4-((8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-
25 d]pirimidin-2-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 107)



Etapa A. 4-((8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbencimidazol-5-il)oxi-fenil]-6-metilsulfinil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,32 mmol) en THF (2 ml) se añadieron 4-sulfanilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,41 mmol) y Cs₂CO₃ (320 mg, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se inactivó con H₂O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzimidazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]sulfanilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 617,2 (M+H).

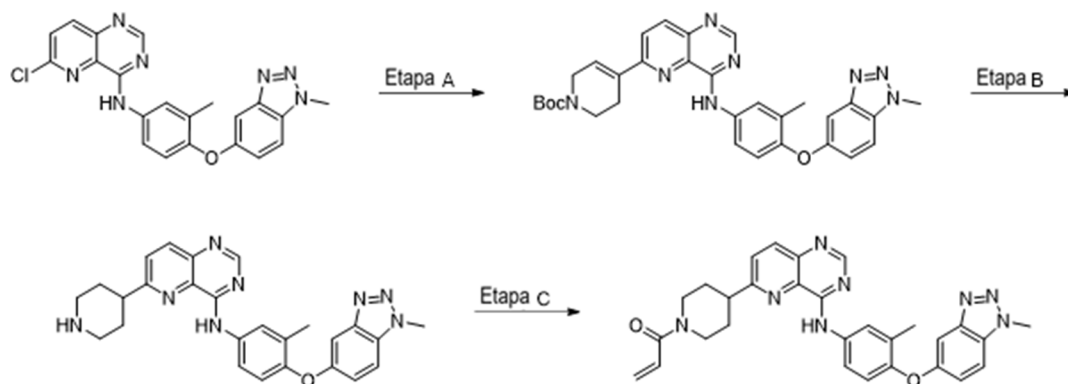
Etapa B. Clorhidrato de N-(2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperidin-4-iltio)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzimidazol-5-il)oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]sulfanilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,62 ml, 2,48 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbencimidazol-5-il)oxi-fenil]-6-(4-piperidilsulfanil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (120 mg, rendimiento del 83 %) en forma de sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 517,2 (M+H-HCl).

Etapa C. 1-(4-((8-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución

de clorhidrato de N-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzimidazol-5-il)oxi-fenil]-6-(4-piperidilsulfanil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió TEA (76 μ L, 0,54 mmol). La solución se enfrió a -40 °C y se añadió cloruro de prop-2-enoilo (15 μ L, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 31 % a 61 %/ NH_4HCO_3 acuoso al 0,08 %) para obtener 1-[4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(1-metilbenzimidazol-5-il) oxi-anilino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]sulfanil-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (25 mg, rendimiento del 24 %) como un sólido amarillo. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571,1 (M+H).

Ejemplo 98

1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 108)



- 15 Etapa A. 4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de 6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (132 mg, 0,96 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (81,4 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (1,00 ml) y agua (0,25 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27,7 mg, 23,9 μ mol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) para obtener 4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (140,4 mg, rendimiento del 88 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 565,3 (M+H).
- 20
- 25

- Etapa B. N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperidin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una suspensión de 4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (85,0 mg, 0,15 mmol) y Pd/Al₂O₃ (5 % en peso, 25,6 mg, 2,0 μmol) en MeOH (2,00 ml) se añadió formiato de amonio (47,5 mg, 0,75 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2 h, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en DCM (1,00 ml) y TFA (10 μl, 0,15 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (0 % a 100 % [0,1 % de TFA en MeCN]/0,1 % de TFA acuoso). El producto se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con MeOH/DCM al 20 % para proporcionar N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperidin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (47,5 mg, rendimiento del 68 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 467,3 (M+H).
- Etapa C. 1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una suspensión de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(piperidin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (48 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a -78 °C, después de lo cual se añadió TEA (28 μl, 0,20 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 5 minutos y se añadió cloruro de acrililoilo (9,9 μl, 0,12 mmol). Después de 15 minutos a -78 °C, se retiró la reacción del baño de hielo seco y se agitó durante otros 15 min antes de inactivarla con NaHCO₃ ac. sat. (5 gotas). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) para obtener 1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (25 mg, rendimiento del 45 %) como un sólido blanco. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 521,3 (M+H).

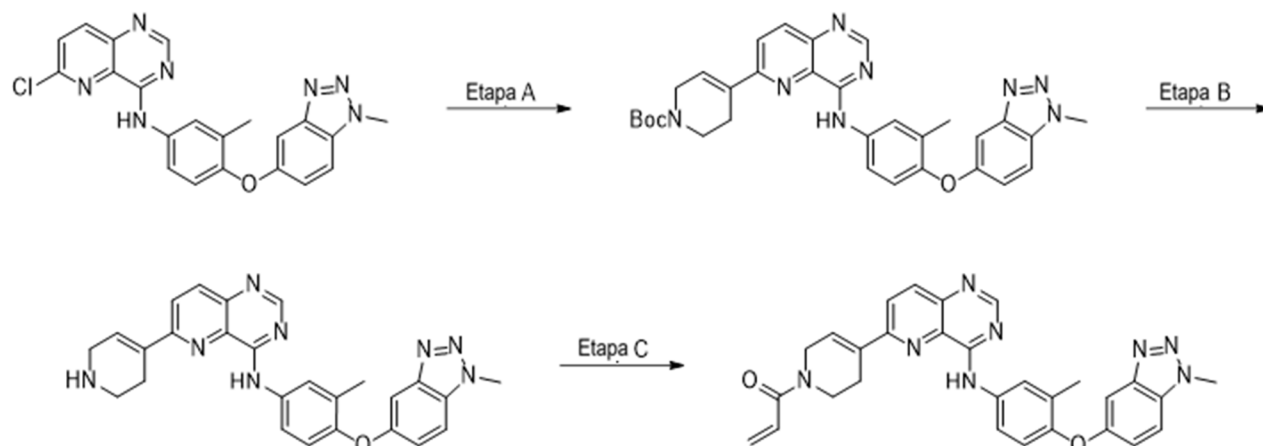
Los compuestos 108, 395-402 de la Tabla 27 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 98, Etapas A a C.

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
108		1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	521,3 (M+H)
395		Trifluoroacetato de 1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicciclo[3.3.1]nonan-9-il)prop-2-en-1-ona	561,3 (M+H -TFA)
396		Trifluoroacetato de 1-(7-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-oxa-9-azabicciclo[3.3.1]nonan-9-il)prop-2-en-1-ona	563,3 (M+H -TFA)
397		Trifluoroacetato de 1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona	547,3 (M+H -TFA)
398		1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	521,3 (M+H)

399		1-(2,2,6,6-tetrametil-4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	577,3 (M+H)
400		N-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)ciclohexil)acrilamida	535,3 (M+H)
401		Trifluoroacetato de 1-(3-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicciclo[3.3.1]nonan-9-il)prop-2-en-1-ona	591,3 (M+H -TFA)
402		Trifluoroacetato de 1-(3-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicciclo[3.3.1]nonan-9-il)prop-2-en-1-ona	579,3 (M+H -TFA)

Ejemplo 99

1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 109)



Etapa A. 4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de 6-cloro-N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina
 5 (100 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (132 mg, 0,96 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (81,4 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (1,00 ml) y agua (0,25 ml) se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (27,7 mg, 23,9 μmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al
 10 0 % a 20 %) para obtener 4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (140,4 mg, rendimiento del 88 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 565,3 (M+H).

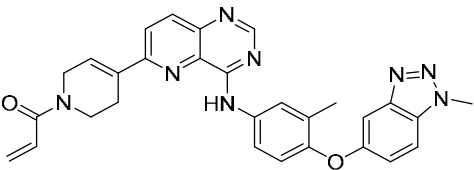
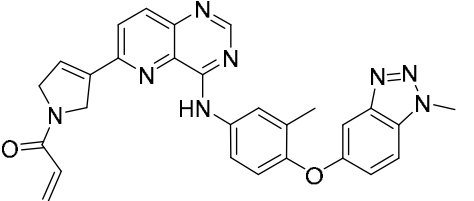
Etapa B. N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 79 μmol) en DCM (1,00 ml) se añadió TFA (0,24 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 0 % a 100 %/TFA acuoso al 0,1 %). El producto se neutralizó con NaHCO_3 ac. sat. y
 20 se extrajo con MeOH/DCM al 20 % para obtener N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (19 mg, rendimiento del 52 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 465,2 (M+H).

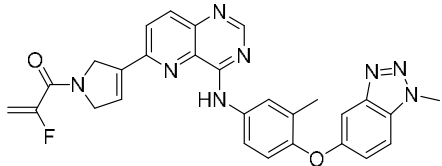
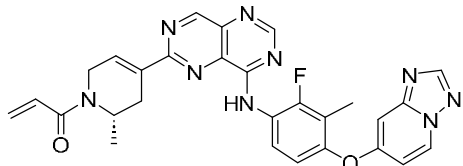
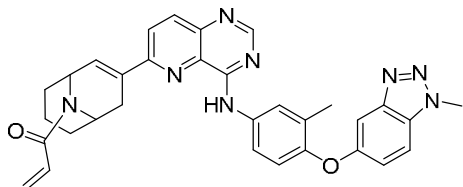
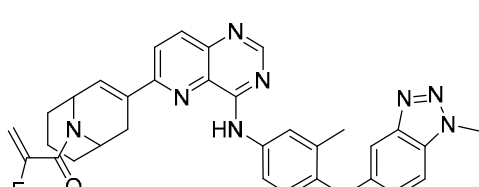
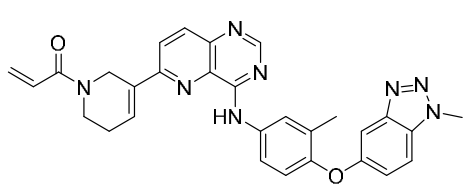
Etapa C. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo).

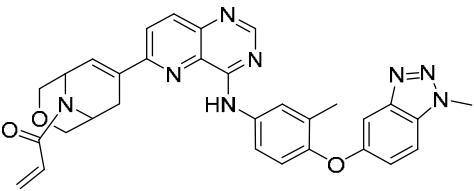
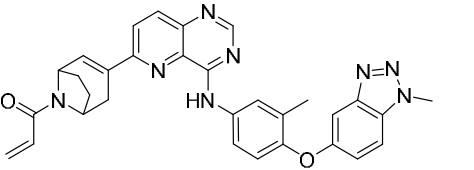
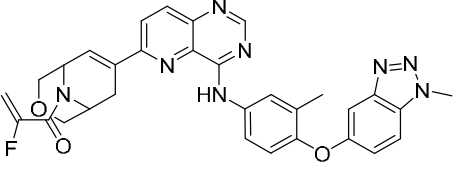
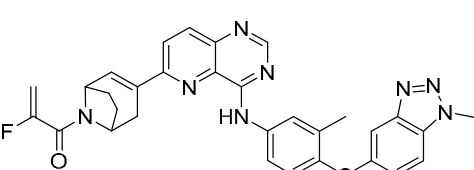
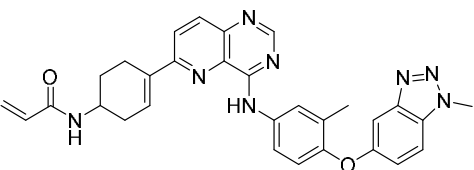
il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona. Una suspensión de N-(3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (19 mg, 41 μ mol) en THF (1 ml) se enfrió a -78 °C, después de lo cual se añadió TEA (5,7 μ l, 41 μ mol). La solución se agitó durante 5 minutos y se añadió cloruro de acrililo (4,0 μ l, 49 μ mol). Después de 15 minutos a -78 °C, se retiró la reacción del baño de hielo seco, se agitó durante 15 minutos y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (5 gotas). La mezcla se calentó a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 0 % a 20 %) y HPLC preparativa (MeCN al 0 % a 100 %/TFA acuoso al 0,1 %) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona (8,7 mg, 32 %). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 519,3 (M+H-TFA).

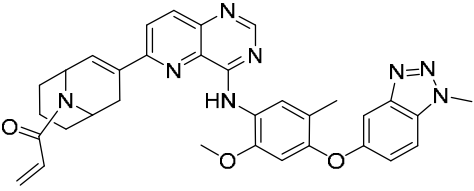
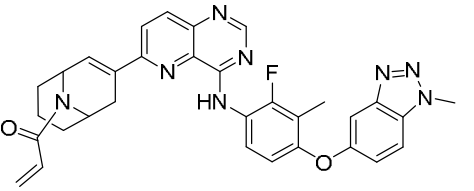
Los compuestos 109, 110, 403-414 de la Tabla 28 se prepararon de acuerdo con las Etapas A a C del Ejemplo 99. Para la Etapa C, se sintetizaron fluoroacrilamidas utilizando HATU y ácido fluoroacrílico, como se describe en la Etapa C del Ejemplo 56.

Tabla 28: Lista de compuestos 109, 110, 403-414

ID del comp.	Estructura	Nombre químico	MS API (m/z)
109		Trifluoroacetato de 1-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	519,3 (M+H-TFA)
110		1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona	505,2 (M+H)

403		2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona	523,2 (M+H)
404		(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-2-fluoro-3-metilfenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-2-il)-2-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	538,1 (M+H)
405		1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-9-il)prop-2-en-1-ona	559,3 (M+H)
406		Trifluoroacetato de 2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-9-il)prop-2-en-1-ona	577,3 (M+H -TFA)
407		1-(5-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	519,2 (M+H)

408		Trifluoroacetato de 1-(7-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-il)prop-2-en-1-ona	561,3 (M+H -TFA)
409		Trifluoroacetato de 1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)prop-2-en-1-ona	545,3 (M+H -TFA)
410		Trifluoroacetato de 2-fluoro-1-(7-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-il)prop-2-en-1-ona	579,3 (M+H -TFA)
411		Trifluoroacetato de 2-fluoro-1-(3-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)prop-2-en-1-ona	563,3 (M+H -TFA)
412		N-(4-(4-((3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida	533,2 (M+H)

413		Trifluoroacetato de 1-(3-(4-((2-metoxi-5-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-9-il)prop-2-en-1-ona	589,3 (M+H -TFA)
414		1-(3-(4-((2-fluoro-3-metil-4-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-9-il)prop-2-en-1-ona	577,3 (M+H)

Ensayos biológicos

Ensayos de enzimas ErbB

- 5 Se utilizaron ensayos enzimáticos in vitro basados en la tecnología CisBio HTRF-KinEASE-TK para determinar la potencia de los compuestos. Se incubaron EGFR WT (Invitrogen, n.º de cat. PR7295B) a 0,025 nM o ErbB2 V777L (Signal Chem, n.º de cat. E27-12IG-100) con 250 nM de sustrato TK-biotina (CisBio, parte del n.º de cat. 62TK0PEC) junto con los compuestos de prueba en 50mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EDTA, Brij-35 al 0,01 % en un volumen final de 10 µl. El amortiguador contenía 100nM de SEB (CisBio) para ErbB2 V777L, sin embargo, no se incluyó SEB para EGFR WT. La concentración de ATP se encontraba en el K_m para cada enzima (25 µM para EGFR WT, 110 µM para ErbB2 V777L). Los compuestos se prepararon como una dilución seriada triple en DMSO y se agregaron al ensayo para obtener la concentración final adecuada. Después de una incubación de 1 h a temperatura ambiente, la
- 15 reacción se inactivó agregando 10 µl de Sa-XL665 62,5 nM y 0,25x de TK-Ab-Cryptate en amortiguador de detección HTRF (todos de CisBio, parte del n.º de cat. 62TK0PEC). Tras 1 h más de incubación a temperatura ambiente, se determinó el grado de fosforilación del sustrato utilizando un lector de placas multimodo PerkinElmer EnVision mediante detección de

fluorescencia de doble longitud de onda resuelta en el tiempo. El porcentaje de control (POC) se calculó utilizando la relación entre la emisión a 655 nm y la emisión a 620 nm. Se determinó un POC de cien utilizando controles solo con DMSO (sin compuestos de prueba presentes) y se determinó un POC de cero utilizando reacciones de control inactivadas previamente. Se ajustó una ecuación logística de 4 parámetros a los valores de POC en función de la concentración del compuesto de prueba y el valor de IC₅₀ se determinó como el punto donde la curva cruzó 50 POC.

Ensayos de fosforilación celular de ErbB

- 10 Se modificaron genéticamente células HEK-293 para que expresaran de forma constitutiva el mutante ErbB2 L755S o el EGFR de tipo salvaje (construcciones obtenidas de GenScript, Piscataway, NJ). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a una densidad de 50.000 células/pocillo en medio completo (DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10 % y G418) y se incubaron durante 24 h a 37 °C, CO₂ al 5 %, antes del
- 15 tratamiento. Las células se trataron con el compuesto utilizando diluciones triples a concentraciones finales de entre 5 mM y 0,00025 mM durante 1 h a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Las células EGFR-WT se estimularon con 500 ng/ml de EGF humano recombinante (R&D Systems, 236-EG) durante 5 minutos adicionales. Tras la incubación del compuesto, se retiró el medio de la placa y se lisaron las células en un amortiguador que contenía inhibidores de
- 20 proteasas y fosfatasa (100 ml/pocillo). Los lisados celulares se analizaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Los ELISA se realizaron para medir los niveles de ErbB2 fosforilado o EGFR fosforilado, respectivamente (R&D Systems, DYK-1768, Human Phospho-ErbB2 DuoSet ELISA; DYK1095, Human Phospho-EGFR DuoSet IC ELISA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La absorbancia se midió a 450 nm utilizando un
- 25 lector de placas BioTek Cytation 5 (Agilent, Santa Clara, CA) y los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 9: Resultados del ensayo de la enzima ErbB

$A < 50 \text{ nM} \leq B < 100 \text{ nM} \leq C < 500 \text{ nM} \leq D < 1000 \text{ nM} \leq E$

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
1	B	C
2	B	C
3	B	C
4	A	A
5	A	C
6	C	C
7	A	A
8	A	A
9	C	D
10	B	C
11	A	C
12	C	C
13	C	C
14	E	E
15	D	E
16	C	C
17	C	D
18	B	C
19	C	C
20	D	C
21	A	A
22	C	C
23	E	E
24	A	C
25	A	C
26	C	C
27	C	E
28	C	C

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
29	E	E
30	A	B
31	C	C
32	C	C
33	B	A
34	C	E
35	D	E
36	A	A
37	B	C
38	A	C
39	C	D
40	C	D
41	A	C
42	A	C
43	E	C
44	A	B
45	C	C
46	A	A
47	A	C
48	A	A
49	C	A
50	E	E
51	E	E
52	B	A
53	C	C
54	E	E
55	C	D
56	C	D

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
57	C	C
58	B	B
59	C	C
60	B	C
61	B	A
62	A	A
63	B	A
64	A	A
65	C	C
66	B	C
67	C	C
68	E	B
69	A	A
70	A	C
71	A	A
72	A	C
73	A	C
74	A	A
75	A	A
76	C	D
77	A	A
78	B	C
79	A	C
80	C	C
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
85	D	D
86	E	E
87	E	D
88	E	E
89	A	B
90	A	C
91	B	A
92	A	B
93	B	C
94	B	C
95	A	A
96	C	C
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	A	D
101	C	C
102	C	D
103	C	C
104	C	C
105	C	D
106	A	A
107	B	C
108	C	C
109	A	C
110	A	B
111	A	A
112	B	A

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
113	A	A
114	C	C
115	D	E
116	B	C
117	C	E
118	A	A
119	C	D
120	A	B
121	D	E
122	E	E
123	C	C
124	B	C
125	A	C
126	C	D
127	C	D
128	C	C
129	B	C
130	A	A
131	A	A
132	C	C
133	C	D
134	B	C
135	B	C
136	A	C
137	C	C
138	C	C
139	C	C
140	B	C

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
141	A	C
142	A	C
143	C	E
144	A	A
145	C	C
146	E	D
147	B	A
148	B	C
149	C	D
150	C	D
151	C	C
152	D	E
153	A	C
154	C	C
155	C	D
156	C	C
157	B	C
158	C	C
159	A	B
160	A	A
161	A	A
162	A	C
163	A	C
164	D	D
165	E	E
166	D	D
167	C	A
168	E	D

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
169	C	D
170	C	C
171	A	B
172	E	E
173	B	C
174	C	E
175	C	B
176	D	C
177	C	A
178	E	A
179	A	C
180	B	B
181	A	A
182	A	D
183	E	E
184	E	E
185	C	E
186	C	E
187	B	C
188	D	E
189	C	D
190	A	C
191	B	B
192	E	D
193	E	E
194	A	A
195	E	C
196	C	D

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
197	D	C
198	A	C
199	A	A
200	A	A
201	E	E
202	C	D
203	E	E
204	C	B
205	E	E
206	B	C
207	C	C
208	E	E
209	B	B
210	B	C
211	E	E
212	B	C
213	E	E
214	C	D
215	E	E
216	A	B
217	A	A
218	D	E
219	E	E
220	A	A
221	B	A
222	B	B
223	C	D
224	B	C

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
225	C	D
226	C	C
227	E	E
228	C	D
229	E	C
230	C	C
231	D	D
232	D	E
233	E	E
234	A	A
235	A	C
236	A	C
237	A	A
238	C	E
239	B	D
240	C	E
241	E	E
242	D	C
243	C	C
244	A	C
245	C	D
246	B	C
247	B	D
248	E	E
249	A	A
250	C	D
251	C	C
252	A	B

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
253	B	C
254	A	B
255	A	B
256	C	C
257	A	A
258	C	C
259	D	E
260	C	C
261	C	A
262	A	C
263	A	C
264	D	D
265	C	C
266	B	C
267	E	E
268	B	C
269	E	E
270	B	C
271	D	E
272	C	C
273	C	D
274	D	E
275	C	C
276	A	C
277	C	C
278	C	D
279	E	D
280	C	C

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
281	A	A
282	C	D
283	E	E
284	D	E
285	D	E
286	C	E
287	B	C
288	A	C
289	D	C
290	C	D
291	B	C
292	E	C
293	E	C
294	C	C
295	C	C
296	C	C
297	B	C
298	B	A
299	C	E
300	C	C
301	E	D
302	A	C
303	A	A
304	C	C
305	A	C
306	C	C
307	C	C
308	C	D

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
309	C	C
310	A	C
311	D	E
312	C	C
313	A	A
314	B	C
315	B	C
316	B	C
317	C	C
318	A	A
319	A	A
320	C	C
321	C	D
322	E	D
323	D	C
324	C	C
325	C	C
326	B	C
327	C	C
328	A	A
329	A	B
335	B	C
336	E	E
337	E	C
338	D	C
339	C	C
340	A	B
341	E	E

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
342	C	D
343	E	C
344	D	C
345	C	C
346	C	C
347	E	C
348	C	B
349	B	C
350	C	C
351	C	D
352	C	C
353	C	D
354	C	D
355	C	E
356	D	E
357	B	D
358	A	B
359	A	C
360	B	C
361	A	B
362	D	E
363	A	B
364	A	C
365	E	E
366	D	E
367	A	D
368	A	B
369	A	C

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
370	B	C
371	A	B
372	A	C
373	A	C
374	C	D
375	A	B
376	A	C
377	C	C
378	A	B
379	A	C
380	A	A
381	A	A
382	B	E
383	A	A
384	B	E
385	C	C
386	B	C
387	B	C
388	A	A
389	A	A
390	A	A
391	D	D
393	A	A
394	A	A
395	C	C
396	B	C
397	C	D
398	B	C

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
399	E	E
400	C	B
401	B	C
402	C	C
403	A	B
404	C	C
405	C	D
406	E	E
407	A	A

ID del compuesto	IC ₅₀ de V777L (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
408	A	C
409	B	C
410	E	E
411	E	E
412	C	C
413	E	E
414	D	D

Tabla 10: Resultados del ensayo de fosforilación celular de ErbB

A < 100 nM ≤ B < 500 nM ≤ C < 1000 nM ≤ D < 5000 nM ≤ E

5

ID del compuesto	L755S IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ de EGFR (nM)
3	B	E
4	A	D
11	A	E
15	C	E
21	A	D
25	B	E
33	A	E
39	B	E
42	A	E
49	B	E
55	B	E
70	A	D
90	A	E

ID del compuesto	L755S IC50 (nM)	IC50 de EGFR (nM)
93	A	E
95	A	E
101	B	E
105	B	E
107	B	E
109	A	E
110	B	E

Ensayo de penetración de la barrera hematoencefálica en ratones CD-1

Se realizaron ensayos de unión a plasma y cerebro in vitro utilizando el método de diálisis de equilibrio. Se añadieron 2 μM del compuesto de prueba al plasma anticoagulado con EDTA y al
5 homogeneizado cerebral diluido (1:3 con DPBS pH 7,4) y se dializaron contra un volumen igual de 100 μl de amortiguador de fosfato sódico 100 mM (pH 7,4) a 37 °C durante 4 h en una placa que giraba lentamente. Al final de la diálisis, se tomaron alícuotas de 50 μl del lado del amortiguador y del lado de la matriz del dispositivo de diálisis y se transfirieron a nuevas placas de 96 pocillos. Se añadió un volumen igual de matriz en blanco opuesta (amortiguador o matriz)
10 en cada muestra para alcanzar un volumen final de 100 μl . Todas las muestras se procesaron mediante precipitación de proteínas para su análisis por LC/MS/MS. La fracción no unida (f_u) del compuesto de prueba se calculó mediante la relación entre la respuesta del lado del amortiguador y la respuesta del lado del homogeneizado cerebral/plasma, y la fracción no unida ($f_{u,pl}$ y $f_{u,br}$) del compuesto de prueba en plasma y tejido cerebral no diluidos se calculó a partir
15 de la f_u medida en el homogeneizado y el plasma con la siguiente ecuación: $f_{u,pl}$ o $f_{u,br} = 1/D/((1/(F/T)-1)+1/D)$. F es la concentración del compuesto libre determinada por la concentración calculada en el lado del amortiguador de la membrana y T es la concentración total del compuesto determinada por la concentración calculada en el lado de la matriz de la membrana. D es el factor de dilución (D equivale a 1 para el plasma y 4 para el cerebro).

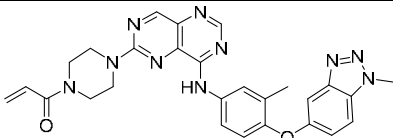
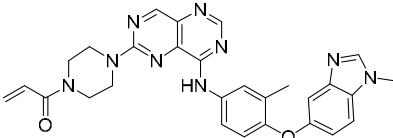
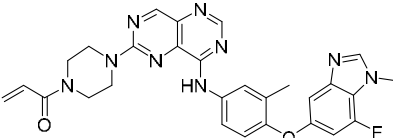
20 Un modelo de absorción oral corta es un modelo de detección in vivo para identificar la penetración de un compuesto en el cerebro. Se administró por vía oral un vehículo adecuado a tres ratones CD-1 macho. 1 h después de la administración de la dosis, se tomaron muestras

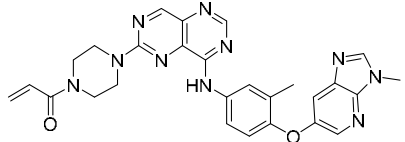
de sangre mediante punción cardíaca, se colocaron en tubos anticoagulados con EDTA y se les añadió un 1 % de quinidina 1 mM (ac.). Las muestras se colocaron en hielo húmedo hasta su centrifugación a $4000 \times g$ durante 10 minutos. El tejido cerebral se enjuagó con solución salina y se drenó el líquido. Los cerebros se pesaron y se transfirieron a tubos para su

5 homogeneización. Cada tubo contenía 1 g de tejido, 9 ml de amortiguador (MeOH 1:2 v/v: PBS 15 mM) y una adición de quinidina 1 mM al 1 % (ac.). Todas las muestras se almacenaron a -80 °C antes del análisis LC/MS/MS. Los estándares se prepararon añadiendo plasma en blanco y homogeneizado cerebral. Se añadieron alícuotas (10 µl) de muestra, estándar de calibración, control de calidad, control de calidad de dilución, blanco simple y blanco doble a la placa de 96

10 pocillos, respectivamente. El tejido cerebral homogeneizado, junto con las muestras de plasma, se precipitaron añadiendo 190 µl de MeCN frío que contenía un estándar interno (la muestra doble en blanco se inactivó con 190 µl de MeCN). La mezcla se agitó en vórtex durante 5 minutos a 1000 rpm y se centrifugó durante 10 minutos a $3220 \times g$, 4 °C. Se transfirió una alícuota de 70 µl de sobrenadante a otra placa limpia de 96 pocillos y el sobrenadante se inyectó

15 directamente para el análisis LC-MS/MS. La fracción libre del compuesto de prueba en la matriz biológica se determinó utilizando fracción libre de plasma y tejido cerebral in vitro. El K_{puu} cerebral se calculó mediante la ecuación: $K_{puu} \text{ cerebral} = \text{conc. (cerebro)} / \text{conc. (plasma)} \times (f_u \text{ cerebro} / f_u \text{ plasma})$.

ID del compuesto	Estructura	K_{puu}
5		0,22
Análogo del compuesto 5		0,04
64		0,12

235		0,04
-----	---	------

Si bien se han analizado anteriormente varios aspectos y modalidades ejemplares, los expertos en la técnica reconocerán ciertas modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones de estos. Por lo tanto, se

- 5 pretende que las reivindicaciones adjuntas y las reivindicaciones que se introducen a continuación se interpreten de modo que incluyan todas las modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones que estén dentro de su verdadero espíritu y alcance.