

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 977**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008 E 08797231 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2188292**

54 Título: **Derivados de 2-[(2-{fenilamino}-1H-pirroló[2,3-D]pirimidin-4-il)amino]benzamida como inhibidores de IGF-1R para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

08.08.2007 US 954649 P

20.02.2008 US 30082

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.10.2013

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)**

**980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

CHAMBERLAIN, STANLEY DAWES;

DEANDA, FELIX, JR.;

GERDING, ROSEANNE;

HASEGAWA, MASAICHI;

KUNTZ, KEVIN;

SHOTWELL, JOHN BRAD;

WILSON, JOSEPH;

LEI, HUANGSHU JOHN;

MIYAZAKI, YASUSHI;

NISHIGAKI, NAOHIKO;

PATNAIK, SAMARJIT;

REDMAN, ANIKO;

STEVENS, KIRK y

YANG, BIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 977 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-[(2-{fenilamino}-1H-pirrolo [2,3-D]pirimidin-4-il)amino]benzamida como inhibidores de IGF-1R para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de pirrolopirimidina, a composiciones y a medicamentos que los contienen así como a procedimientos para la preparación y uso de dichos compuestos, composiciones y medicamentos. Dichos derivados de pirrolopirimidina son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de IGF-1R e IR inapropiada.

Antecedentes de la invención

- 10 Las tirosina quinasa receptoras (RTK) se han implicado en las rutas de señalización celular que controlan diversas funciones celulares, incluyendo la división celular, crecimiento, metabolismo, diferenciación y supervivencia a través de fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los restos de tirosina en proteínas. Las señales extracelulares se transducen mediante la activación de los receptores de superficie celular, con amplificación y propagación usando una compleja coreografía de cascadas de fosforilación de proteínas, y eventos de desfosforilación de proteínas para impedir la señalización descontrolada. Estas rutas de señalización están muy reguladas, a menudo por rutas de quinasa complejas e intermezcladas donde cada quinasa puede regularse por sí misma por una u más de otras quinastas y protein fosfatasas. La importancia biológica de estos sistemas sincronizados con precisión es tal que diversos trastornos proliferativos celulares se han relacionado con defectos en una o más de las diversas rutas de señalización celular mediadas por tirosina o serina/treonina quinastas.

- 20 Las tirosina quinasa receptoras (RTK) catalizan la fosforilación de determinados restos de aminoácido tirosilo en diversas proteínas, incluyendo ellas mismas, que controlan el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. El receptor del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1R) es una tirosina quinasa transmembrana común entre los tipos de células fetales y post-natales.

- 25 El eje de señalización del IGF está constituido por ligandos múltiples (IGF-1, IGF-2 e insulina), al menos 6 proteínas y proteasas de unión a ligando de alta afinidad, receptores múltiples (IGF-1R e IGF-2R, IR e IRR) y muchas otras proteínas de señalización aguas abajo (Pollak, MN et al., *Nature Reviews Cancer* (2004) 4(7): 505-518). Adams et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2000) 57: 1050-1093 y Benito, M et al., *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28(5): 499-510, han analizado la estructura y función del IGF-1 R. Los ligandos IGF-1 y IGF-2, que son proteínas mitogénicas que señalizan a través del IGF-1R e IR de una manera endocrina, paracrina o autocrina, activan al receptor. La activación del receptor del IGF-1 suscita respuestas celulares que incluyen proliferación celular y protección de células de la apoptosis. (Id). La sobreexpresión del IGF-1R conduce a la transformación maligna de células cultivadas, mientras que la regulación por disminución puede invertir el genotipo transformado células tumorales y posiblemente volverlas susceptibles frente a la apoptosis.

- 35 Existen dos variantes de corte y empalme del gen IR, la isoforma IR-B que regula la captación de glucosa y que se expresa en hígado, músculo y tejido adiposo y la isoforma A del receptor de insulina (IR-A) humana variante del exón 11 que se une al IGF-2 con alta afinidad y promueve la proliferación y protección de la apoptosis (Sciacca L. *Oncogene* (2002) 21 (54):8240-8250). La isoforma IR-A se expresa predominantemente en tejido fetal y en tumores malignos y, en este receptor, el IGF-2 es más fuerte que la insulina estimulando la migración de células cancerosas (Sciacca, *Oncogene* (2002) citado anteriormente). El receptor relacionado con el receptor de insulina (IRR) tiene una homología del 79% con el dominio quinasa del IR y sólo se expresa en algunos tipos de células limitados (Dandekar, AA et al., *Endocrinology* (1998) 139(8): 3578-3584).

- 45 El receptor IGF-1R es un receptor, transmembrana, heterotetramérico, de superficie celular (Benito, *Int J Biochem Cell Biol* (1996)). Un dominio de unión al IGF-1 es parte de la cadena alfa extracelular del IGF-1 R, mientras que la cadena beta intracelular contiene el dominio tirosina quinasa. Tres restos de tirosina representan sitios de autofosforilación, específicamente Tyr1131, Tyr1135 y Tyr1136, dentro del bucle de activación del dominio beta catalítico de IGF-1 R (Li, W et al., *J. Biol. Chem.* (2006) 281(33): 23785-23791). La fosforilación de los tres es necesaria para la activación completa del receptor y precede la fosforilación de tirosinas en la región yuxtamembrana y serinas carboxi terminales. El receptor de insulina tiene tres sitios de autofosforilación similares en el bucle de activación y en la región yuxtamembrana. La activación y autofosforilación da como resultado la acumulación de proteínas de acoplamiento múltiple y la generación de señalización intracelular (Benito, *Int J Biochem Cell Biol* (1996)). Una vez activado, el IGF-1R y el IR pueden fosforilarse o interaccionar directamente con una cantidad de sustratos de proteína intracelular, incluyendo IRS-1, IRS-2, Grb2, Grb10, Shc, SOC, 14.3.3, FAK o indirectamente con otras proteínas como P13K y MAPK (Benito, M et al. *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28(5): 499-510) (Brown, GC et al., *Biochem. J* (1992) 284: 1-13; Bruning, JC et al., *Mol. Cell* (1998) 2(5): 559-569). La quinasa de adhesión focal (FAK) es de particular interés debido a su función como un regulador de supervivencia, proliferación, migración e invasión celular. Los receptores de factores de crecimiento, tales como IGF-1R, activan a la FAK, uniéndose a través de su dominio N-terminal y autofosforilación con Tyr397. La FAK activada o sobreexpresada es habitual en una gran variedad de cánceres y puede desempeñar una función en la

carcinogénesis humana (van Nimwegen, MJ et al., *Biochem. Pharmacol.* (2007) 73(5): 597-609).

Además de su función en cánceres, el receptor del factor de crecimiento similar a insulina desempeña importantes y diversas funciones en el crecimiento y desarrollo (Benito, M et al. *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28(5): 499-510). El IGF-1R se ha implicado en diversas enfermedades metabólicas e inmunológicas (Walenkamp, MJ et al., *Horm. Res.* (2006) 66(5): 221-230; Kurmasheva, R. T et al., *Biochim. Biophys. Acta -Rev on Cancer* (2006) 1766(1): 1-22; Bateman, JM et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63(15): 1701-1705, LeRoith, D, et al., *Can.Lett.* (2003) 195: 127-137 y Samani A, et al., *Endocrine Reviews* 28(1): 20-47).

La función del sistema de señalización IGF/IGF-1R en el cáncer se ha examinado minuciosamente durante los últimos 15 años. En particular, la implicación de IGF/IGF-1 R en células madre humanas a partir de sus funciones en la estimulación de la mitogénesis, movilidad y metástasis y en la protección contra la apoptosis (Kurmasheva, *Biochim. Biophys. Acta* (2006). El interés ha aumentado con el entendimiento de que, además de sus funciones antiapoptóticas y mitogénicas, la señalización de IGF/IGF-1 R parece ser necesaria para el establecimiento y continuidad de un fenotipo transformado. Está bien establecido que la activación constitutiva o la sobreexpresión, a menudo da como resultado un crecimiento celular no adherente, incluso en condiciones *in vitro* con empobrecimiento de suero, y se asocia con la formación de tumores en ratones desnudos (Kaleko M et al, *Mol Cell Biol.* (1990) 10(2): 464-473). Quizá incluso de manera más importante, se ha establecido firmemente que las células, en las que se ha desactivado el gen que codifica IGF-1 R, son totalmente resistentes a la transformación por agentes que son normalmente capaces de inmortalizar células normales, tal como la sobreexpresión de PDGFR o EGFR, el antígeno T del virus SV40, la proteína E5 del papiloma virus bovino, y ras activado. (DeAngelis T et al., *Cell. Physiol.* (1995) 164(): 214-221; Coppola D et al., *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14(7): 4588-4595 ; Morrione AJ, *Virol.* 1995 695300-5303; Sell C et al., *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14(6): 3604-3612; Sell C et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1993) 90(23): 11217-11221). Por tanto, el IGF-1R se ha identificado como el principal factor de supervivencia que protege de muerte celular inducida por oncogenes (Harrington et al., *EMBO J.* (1994) 13(): 3286-3295). El IGF-1 R se expresa en una gran cantidad y diversidad de tumores y los IGF amplifican el crecimiento tumoral a través de su interacción con el receptor. Pueden encontrarse pruebas que apoyen la función del IGF-1 R en carcinogénesis en estudios usando anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor que inhibe la proliferación de numerosas líneas celulares en cultivo e *in vivo* (Arteaga C et al., *Cancer Res.* (1989) 49(22): 6237-6241; Li et al., *Biochem. Biophys. Res. Com.* (1993) 196(1): 92-98; Scotlandi K et al., *Cancer Res.* (1998) 58(18): 4127-4131). El IGF-1 R negativo dominante puede inhibir la proliferación tumoral (Jiang et al., *Oncogene* (1999) 18(44): 6071-6077).

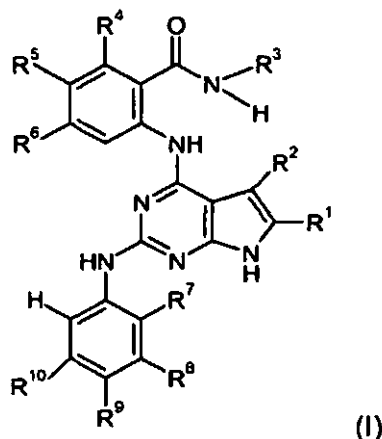
El eje de señalización del IGF está implicado en diversos tipos tumorales incluyendo: cáncer de mama (Surmacz, J. *Mammary Gland Bio. Neoplasia* (2000) 5(1): 95-105, LeRoith, *Can.Lett.* (2003) y Arteaga, *Cancer Res.* (1989)), cáncer de hueso y médula ósea incluyendo sarcoma de Ewing, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes (Scotlandi, *Cancer Res.* (1998) cáncer de pulmón, incluyendo carcinomas pulmonares no microcíticos y microcíticos y mesoteliomas (Jiang, Y et al., *Oncogene* (1999) 18: 6071-6077 y LeRoith, *Can.Lett.* (2003), cáncer de próstata (Djavan et al., *World J Urol.* (2001) 19(4): 225-233; O'Brien et al., *Urology* (2001) 58(1):1-7 y LeRoith, *Can.Lett.* (2003)), cáncer colorectal (Guo et al., *Gastroenterology*, 1992, 102, 1101-1108; Durai, R et al., *Int. J Colorectal Dis.* (2005) 20(3):203-220 y LeRoith, *Can.Lett.* (2003)), cáncer renal (Kellerer M. et al., *Int. J. Cancer* (1995) 62(5): 501-507), cáncer pancreático (Bergmann, U et al., *Cancer Res.* (1995) 55(10): 2007-2011), cánceres hematopoyéticos, incluyendo leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma no-Hodgkins, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, síndromes mielodisplásicos, (Zumkeller W et al., *Leuk. Lymph* (2002) 43(3): 487-491; y Qi, *Ann Hematol.* (2006) 85: 95-101.), neuroblastomas (Zumkeller, W et al., *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 138-141), gliomas, meningiomas, meduloblastomas, astrocitomas y glioblastoma (Zumkeller, W et al., *Mol. Pathol.* (2001) 54(4): 227-229, Del Valle L, et al., *Clin.Cancer Res.* (2002) 8: 1822-1830 y Trojan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1992) 89: 4874-4878.), cáncer tiroideo (Vella V et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002) 87: 245-254; Vella V et al., *Mol. Pathol.* (2001) 54(3):121-124) y hepatocarcinoma (Alexia, C et al., *Biochem. Pharmacol.* (2004) 68(1): 1003-1015), cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), cáncer de piel incluyendo melanoma y sarcoma de tejidos blandos.

Por tanto, prácticamente en todos los tipos de cánceres humanos existe una fuerte asociación entre la mala regulación de la señalización del IGF y la carcinogénesis (Bohula EA et al., *Anticancer Drugs* (2003) 14(9): 669-682). Se ha observado que la inhibición de la expresión o función del IGF-1 R bloquea el crecimiento tumoral y la metástasis y también potencia la sensibilidad hacia otras terapias antineoplásicas, incluyendo fármacos citotóxicos y radiación (Bohula, *Anticancer Drugs* (2003).

Descripción resumida de la invención

Ahora, los inventores han descubierto un grupo nuevas pirrolopirimidinas que son inhibidoras de IGF-1R.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre H y alquilo C₁.C₃,

R² se selecciona entre H, alquilo C₁.C₃ y halo;

5 R³ se selecciona entre H, OH, alquilo C₁.C₆, -alquileo C₁.C₆-OH, -alquileo C₁.C₆-fenilo (opcionalmente sustituido con un halo) y -alquileo C₁.C₆-C(O)NH₂;

R⁴ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁.C₆ y -O-alquilo o C₁.C₆; o

R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están enlazados, forman una lactama de cinco o seis miembros;

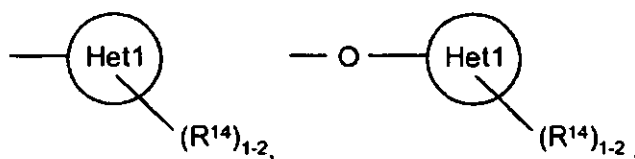
cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁.C₆ y -O-alquilo o C₁.C₆, o

10 R⁵ y R⁶, junto con el arilo al que están unidos, forman un naftaleno;

R⁷ se selecciona entre alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆, halo, -N-R¹⁹R¹⁹ y -O-alquileo C₁.C₆-halo₁₋₃;

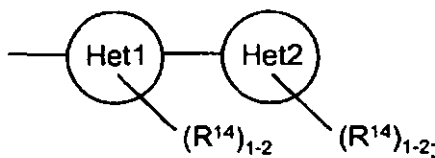
R⁸ se selecciona entre H, halo y alquilo C₁.C₆;

uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre -alquileo C₁.C₆-SO₂alquilo C₁.C₆, -NR¹⁹-alquileo C₀.C₆-C(O)-alquileo C₀.C₆-NR²²R²³, -O-alquileo C₀.C₆ (opcionalmente sustituido con -OH)-NR²²R²³,



15

y



y

el otro de R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre H, alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆ y halo;

20 en el que cada uno de Het1 y Het2 es independientemente un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene un átomo de N y opcionalmente, un o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N y O, y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, halo, alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆, -ciclopropilo, -C(O)-alquilo C₁.C₆, SO₂-alquilo C₁.C₆, -(CH₂)₁₋₄-halo y -(CH₂)₁₋₄-SO₂-alquilo C₁.C₆;

o

5 R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contiene uno o dos átomos de N y los átomos de C restantes, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R^{15} , y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R^{16} y $(R^{19})_{1-2}$;

en donde R^{15} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-4} , -alquileo C_{1-4} -halo, -C(O)-alquileo C_{0-6} - $NR^{22}R^{23}$, -C(O)-alquilo C_{1-6} , -alquileo C_{1-4} - $NR^{22}R^{23}$, -alquileo C_{1-4} -C(O)- $NR^{22}R^{23}$, -C(O)-alquileo C_{1-4} -O-alquilo o C_{1-6} , -C(O)-pirrolidina y -C(O)-pirrolidin-alquilo C_{1-6} ;

R^{16} se selecciona entre H y =O; y, cada R^{18} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ;

10 R^{22} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo o C_{1-6} , -alquileo C_{1-6} -O-alquilo o C_{1-6} -(CH₂)₂₋₄-halo y -(CH₂)₂₋₄-SO₂-alquilo C_{1-6} ; y

R^{23} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂₋₄-halo y -(CH₂)₂₋₄-SO₂-alquilo C_{1-6} ; o

15 R^{22} y R^{23} se combinan para formar un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contiene el átomo de N al que están enlazados y opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre N y O, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con -OH o -alquilo C_{1-6} .

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I como se describe en uno cualquiera de los ejemplos. De acuerdo con otra realización, se proporciona una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I descrito en uno cualquiera de los ejemplos.

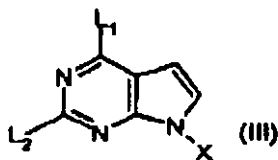
20 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I, o sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula (I) puede encontrar uso en un método de tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de al menos un receptor de la familia IGF-1R en un mamífero que lo necesite.

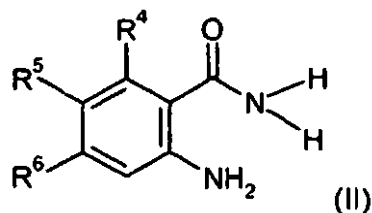
25 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

30 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de cáncer de mama, sarcomas, cáncer pulmonar (incluyendo carcinoma pulmonar no microcítico), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, gliomas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer tiroideo, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, cáncer, tumor estromal gastrointestinal y cáncer de piel (incluyendo melanoma).

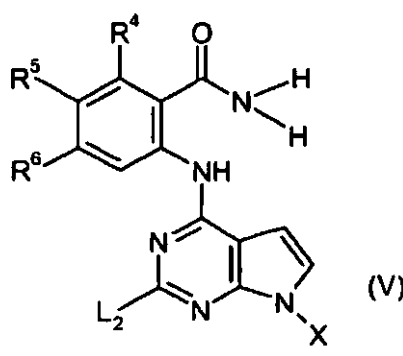
35 Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, puede incluir las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III),



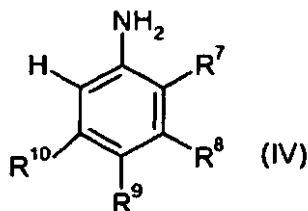
con un compuesto de fórmula (II),



en presencia de una amina terciaria para formar el intermedio (V)



- 5 en donde L₁ y L₂ son grupos salientes, X es un grupo protector y R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha descrito anteriormente; después, hacer reaccionar el intermedio (V) con un compuesto de fórmula (IV)



- 10 en presencia de un ácido, un catalizador y un disolvente prótico polar que tiene poca nucleofilicidad, con calentamiento, en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se ha descrito anteriormente; después, hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con un nucleófilo heteroaromático que contiene amina en un disolvente; y después retirar el grupo protector X con una base en un disolvente.

Descripción resumida de las figuras

La Fig. 1 representa el diagrama de difracción de rayos X en polvo de monohidrato de 2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida.

15 Descripción detallada de la invención

- Como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo" (y "alquileno") se refieren a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos. Como se usa en la presente memoria, los ejemplos de "alquilo" incluyen, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y *terc*-butilo. Como se usa en la presente memoria, los ejemplos de "alquileno" incluyen, metileno, etileno, propileno, butileno e isobutileno. "Alquilo" también incluye alquilo sustituido. Los grupos alquilo (y alquileno) pueden estar sustituidos una o más veces con un halógeno o hidroxilo. Por lo tanto, el término "alquilo" puede incluir, por ejemplo, trifluorometilo y trifluoroetilo, entre otros alquilos halogenados, e hidroximetilo y otros alquilos hidroxilados cuando se especifique.

- 25 Como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" (y "alquileno") se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de de 2 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique un número distinto de átomos, y al menos uno, y hasta tres dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de "alquenilo", como se usa en la presente memoria, incluyen, etenilo y propenilo. Los ejemplos de "alquenileno", como se usa en la presente memoria, incluyen, etenileno, propenileno y butenileno. "Alquenilo" (y "alquenileno") también puede incluir alquenilo

sustituido. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o hidroxilo, según se especifique.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "alquino" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 2 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y al menos uno, y hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de "alquino", como se usa en la presente memoria, incluyen, etino y propino. "Alquino" también puede incluir alquino sustituido. Los grupos alquino pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o hidroxilo, según se especifique.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico, monocíclico, saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos. "Cicloalquilo" incluye, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. "Cicloalquilo" también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, halo y haloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo.

15 El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. De acuerdo con una realización preferida, halo es flúor o cloro.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo o, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de "alcoxi", como se usa en la presente memoria, incluyen, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi. "Alcoxi" también incluye alcoxi sustituido. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos una o más veces con un halógeno.

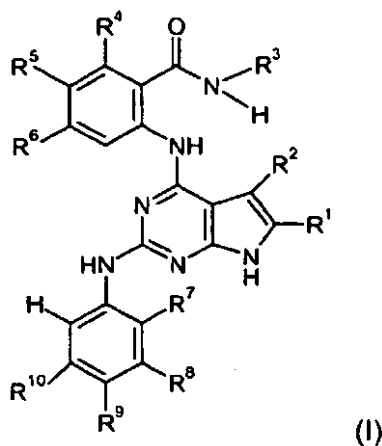
El término "arilo" se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular de acuerdo con la invención es fenilo.

25 La expresión "heterociclo", "anillo heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un sistema de anillos mono o policíclico que contiene opcionalmente uno o más grados de insaturación y que también contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos pueden incluir N, O y/o S. Son heteroátomos preferidos N y O, particularmente N. El heterociclo es de tres a diez miembros y está saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Los heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a uno o más de otro anillo heterocíclico, anillo heteroarilo, anillo arilo o anillo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo indol, indolina, isoquinolina.

30 La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales y solvatos del compuesto seleccionado.

35 El término "solvato", como se usa en la presente memoria, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente, el disolvente usado es agua.

Como se ha indicado anteriormente, la realización principal de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



40

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R⁷ se selecciona entre H y alquilo C₁.C₃;

R² se selecciona entre H, alquilo C₁.C₃ y halo;

R³ se selecciona entre H, OH, alquilo C₁.C₆, -alquileo C₁.C₆-OH, -alquileo C₁.C₃-fenilo (opcionalmente sustituido con un halo) y -alquileo C₁.C₆-C(O)NH₂;

5 R⁴ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁.C₆ y -O-alquilo o C₁.C₆; o

R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un lactama de cinco o seis miembros;

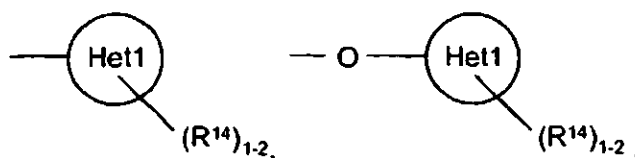
cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁.C₆ y -O-alquilo o C₁.C₆, o

R⁵ y R⁶, junto con el arilo al que están unidos, forman un naftaleno;

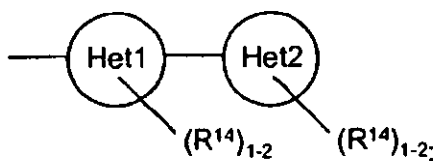
R⁷ se selecciona entre alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆, halo, -N-R¹⁹R¹⁹ y -O-alquileo C₁.C₆-halo₁₋₃;

10 R⁸ se selecciona entre H, halo y alquilo C₁.C₆;

uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre -alquileo C₁.C₆-SO₂-alquilo C₁.C₆, -NR¹⁹-alquileo C₀.C₆-C(O)-alquileo C₀.C₆-NR²²R²³, -O-alquileo C₀.C₆ (opcionalmente sustituido con -OH)-NR²²R²³,



y



15

y

el otro de R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre H, alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆ y halo;

en las que cada uno de Het1 y Het2 es independientemente un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene un átomo de N y opcionalmente, un o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N y O, y

20 cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, halo, alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆, -ciclopropilo, -C(O)-alquilo C₁.C₆, SO₂-alquilo C₁.C₆, -(CH₂)₁₋₄-halo y -(CH₂)₁₋₄-SO₂-alquilo C₁.C₆;

o

25 R⁹ y R¹⁰, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contiene uno o dos átomos de N y los átomos de C restantes, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R¹⁵, y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R¹⁶ y (R¹⁹)₁₋₂;

en los que R¹⁵ se selecciona entre H, -alquilo C₁.C₄, -alquileo C₁.C₄-halo, -C(O)-alquileo C₀.C₆-NR²²R²³, -C(O)-alquilo C₁.C₆, -alquileo C₁.C₄-NR²²R²³, -alquileo C₁.C₄-C(O)-NR²²R²³, -C(O)-alquileo C₁.C₄-O-alquilo o C₁.C₆, -C(O)-pirrolidina y -C(O)-pirrolidin-alquilo C₁.C₆;

30 R¹⁶ se selecciona entre H y =O; y

cada R¹⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁.C₆;

R²² se selecciona entre H, alquilo C₁.C₆, -O-alquilo o C₁.C₆, -alquileo C₁.C₆-O-alquilo o C₁.C₆, -(CH₂)₂₋₄-halo y

-(CH₂)₂₋₄-SO₂-alquilo C₁.C₆; y

R²³ se selecciona entre H, alquilo C₁.C₆, -(CH₂)₂₋₄-halo y -(CH₂)₂₋₄-SO₂-alquilo C₁.C₆; o

R²² y R²³ se combinan para formar un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contiene el átomo de N al que están enlazados y opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre N y O, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con -OH o -alquilo C₁-C₆.

5 De acuerdo con una realización alternativa de la invención, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆ y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆, R¹⁰ es H y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆; R¹⁰ es H; R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H y halo; y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

10 De acuerdo con otra realización, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆ R¹⁰ es H; R⁴, R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente entre H y halo; R³ es H; y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆, R⁹ es H y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

15 De acuerdo con otra realización, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆ R⁹ es H; R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H y halo; y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁷ es -O-alquilo o C₁-C₆ R⁹ es H; R⁴, R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente entre H y halo; R³ es H; y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

20 De acuerdo con otra realización, los sustituyentes son como se han descrito en las realizaciones anteriores, respectivamente, en donde R⁷ es -O-metilo.

De acuerdo con otra realización, cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ son H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

25 De acuerdo con otra realización, uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es halo; los dos restantes de R⁴, R⁵ y R⁶ son H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal. De acuerdo con una variación de esta invención, halo es F.

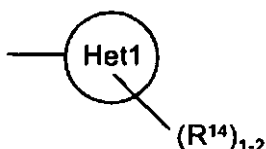
De acuerdo con otra realización, dos de R⁴, R⁵ y R⁶ son halo; el restante de R⁴, R⁵ y R⁶ es H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal. De acuerdo con una variación de esta invención, ambos halo son F.

30 De acuerdo con otra realización, R⁵ y R⁶ junto con el fenilo contiguo, forma un naftaleno, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

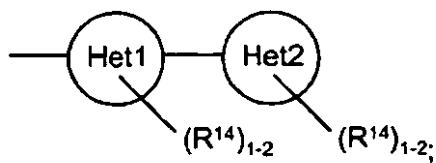
De acuerdo con otra realización, R³ es H; y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

35 De acuerdo con otra realización, R³ se selecciona entre OH, alquilo C₁-C₆, -alquileno C₁-C₆-OH, -alquileno C₁-C₆-fenilo (opcionalmente sustituido con halo) y -alquileno C₁-C₆-C(O)NH₂; y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁹ es H y R¹⁰ se selecciona entre -alquileno C₁-C₆-SO₂-alquilo C₁-C₆, -N-alquilo C₀-C₆-C(O)-alquileno C₀-C₆-NR²²R²³, -O-alquileno C₀-C₆ (opcionalmente sustituido con OH)-NR²²R²³,

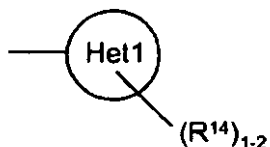


40 y

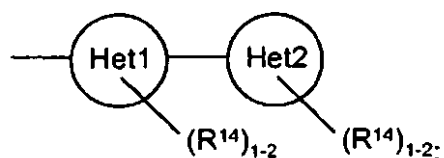


y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁹ es H y R¹⁰ se selecciona entre

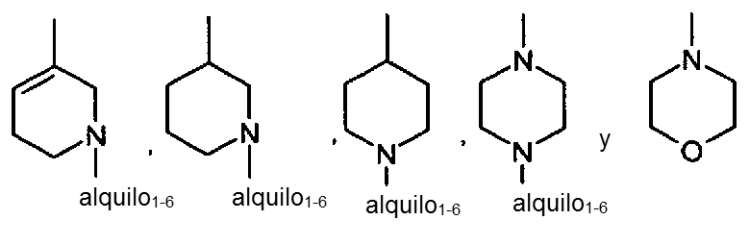


5 y



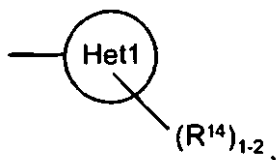
y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁹ es H y R¹⁰ se selecciona entre

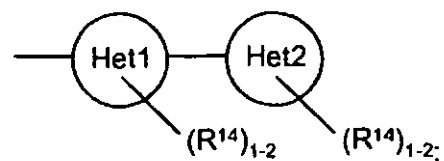


10 y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal. De acuerdo con una variación de esta invención, alquilo C₁-C₆ es n-propilo o i-propilo.

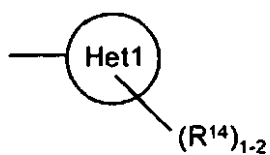
De acuerdo con otra realización, R¹⁰ es H y R⁹ se selecciona entre -alquilenilo C₁-C₆-SO₂-alquilo C₁-C₆, -N-alquilo C₀-C₆-C(O)-alquilenilo C₀-C₆-NR²²R²³, -O-alquilenilo C₀-C₆ (opcionalmente sustituido con OH)-NR²²R²³,



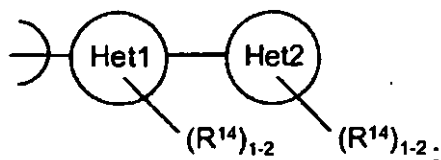
15 y



y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal. De acuerdo con otra realización, R¹⁰ es H y R⁹ se selecciona entre



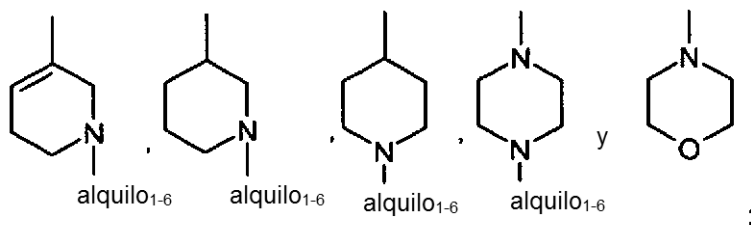
y



y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

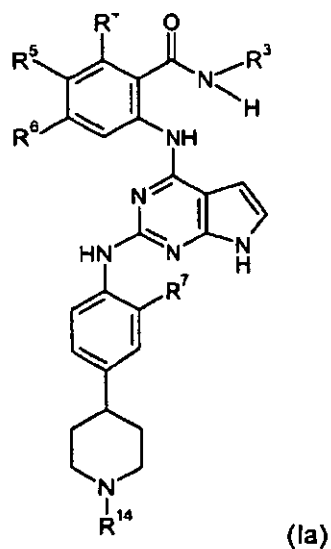
5

De acuerdo con otra realización, R^{10} es H y R^9 se selecciona entre



y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal. De acuerdo con una variación de esta invención, alquilo C_1-C_6 es n-propilo o i-propilo.

10 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ia)

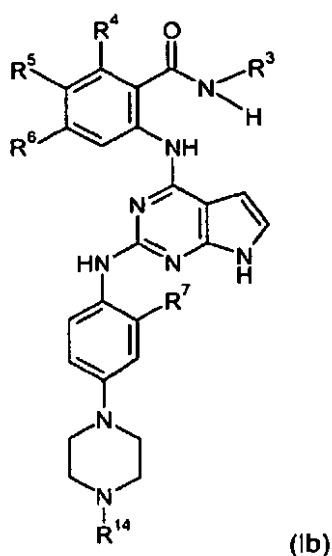


en donde los sustituyentes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ia), R^{14} es -alquilo C_1-C_6 , y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

15 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ia), R^7 es -alquilo C_1-C_6 , R^4 es flúor, R^5 es H y R^6 es flúor, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ib)



en donde los sustituyentes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ib), R^{14} es -alquilo C_1-C_6 , y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

- 5 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ib), R^7 es -alquilo C_1-C_6 , R^4 es flúor, R^5 es H, y R^6 es H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

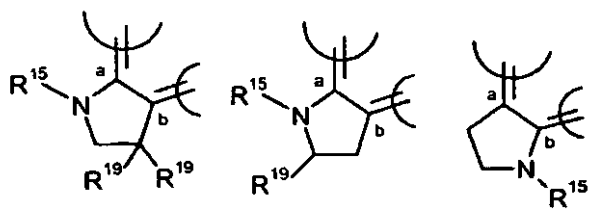
De acuerdo con otra realización, de la invención, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contiene uno o dos átomos de N y el resto de los átomos de C, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R^{15} , y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R^{16} y $(R^{19})_{1-2}$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

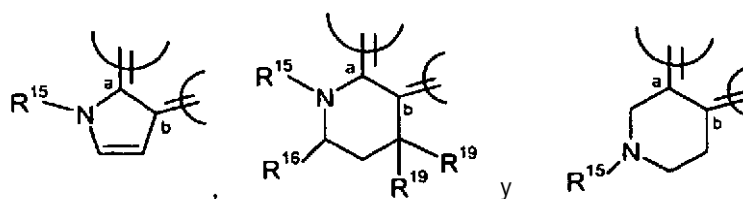
De acuerdo con otra realización, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contiene uno o dos átomos de N y los átomos de C restantes, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R^{15} , y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R^{16} y $(R^{19})_{1-2}$, R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contiene uno o dos átomos de N y los átomos de C restantes, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R^{15} , y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R^{16} y $(R^{19})_{1-2}$, R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , R^{15} es -C(O)-alquilenos $C_1-C_6-NR^{22}R^{23}$ y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

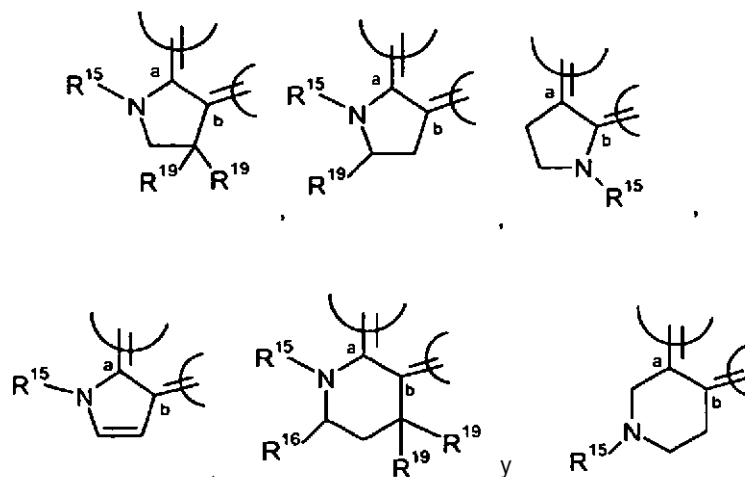
De acuerdo con otra realización, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contiene uno o dos átomos de N y los átomos de C restantes, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R^{15} , y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R^{16} y $(R^{19})_{1-2}$, R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y halo, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con una realización alternativa de la invención, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, seleccionado entre



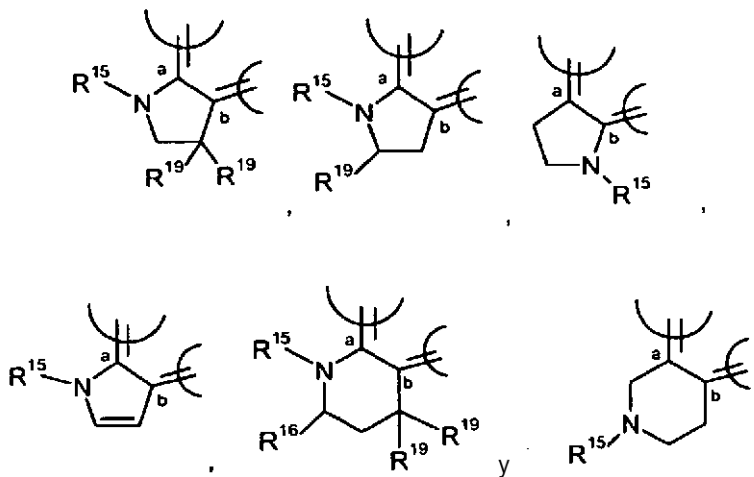


De acuerdo con otra realización, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, seleccionado entre



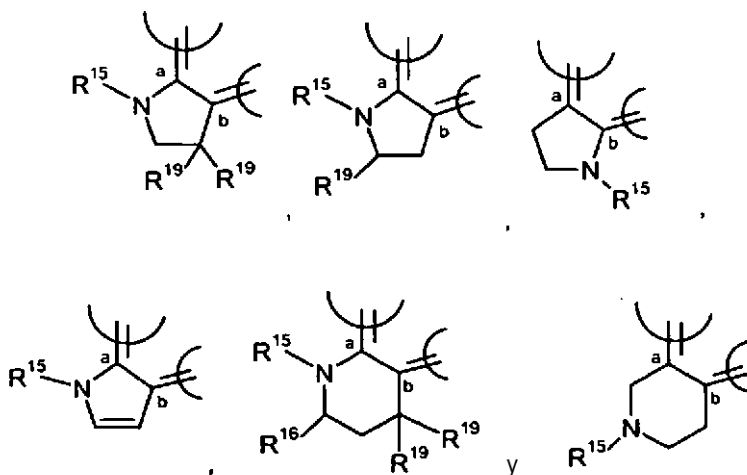
- 5 R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado entre



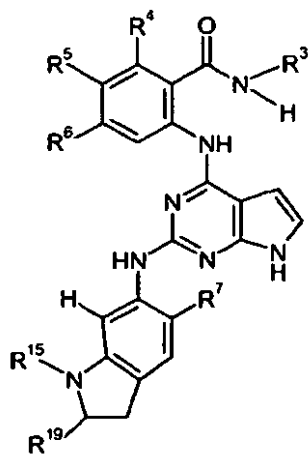
- 10 R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , R^{15} es -C(O)-alqueno $C_0-C_6-NR^{22}R^{23}$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, seleccionado entre



5 R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y halo, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic)



(Ic)

en donde los sustituyentes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

10 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic), R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic), R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , R^{15} es -C(O)-alquilenos $C_0-C_6-NR^{22}R^{23}$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

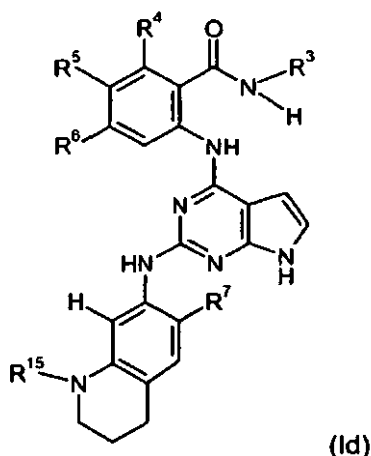
15 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic), R^7 es -O-alquilo C_1-C_6 , cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y halo, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic), R^7 es -O-metilo, R^4 es flúor, cada uno de R^5 y R^6 es H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic), R^7 es -O-metilo, R^4 es flúor, cada uno de R^5 y R^6 es H, R^3 es metilo y R^{15} es -C(O)- $CH_2-N(CH_3)(CH_3)$.

20 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ic), R^7 es -O-metilo, R^4 es flúor, cada uno de R^5 y R^6 es H, R^3 es metilo, R^{15} es -C(O)- $CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ y R^{19} es H.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Id)



en donde los sustituyentes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

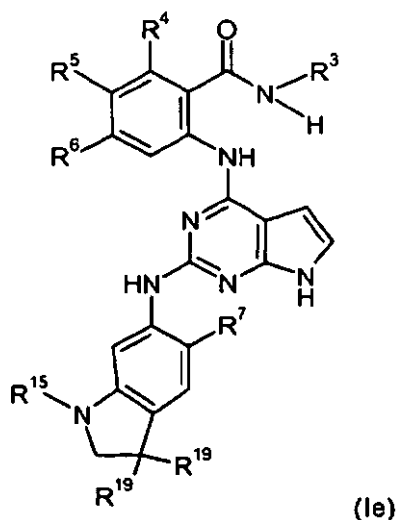
De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Id), R^7 es -O-alquilo $C_1.C_6$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

- 5 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Id), R^7 es -O-alquilo $C_1.C_6$, R^{15} es -C(O)-alquilenos $C_0.C_6-NR^{22}R^{23}$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Id), R^7 es -O-alquilo $C_1.C_6$, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y halo, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

- 10 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Id), R^7 es -O-metilo, R^4 es flúor, cada uno de R^5 y R^6 es H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ie)



en donde los sustituyentes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

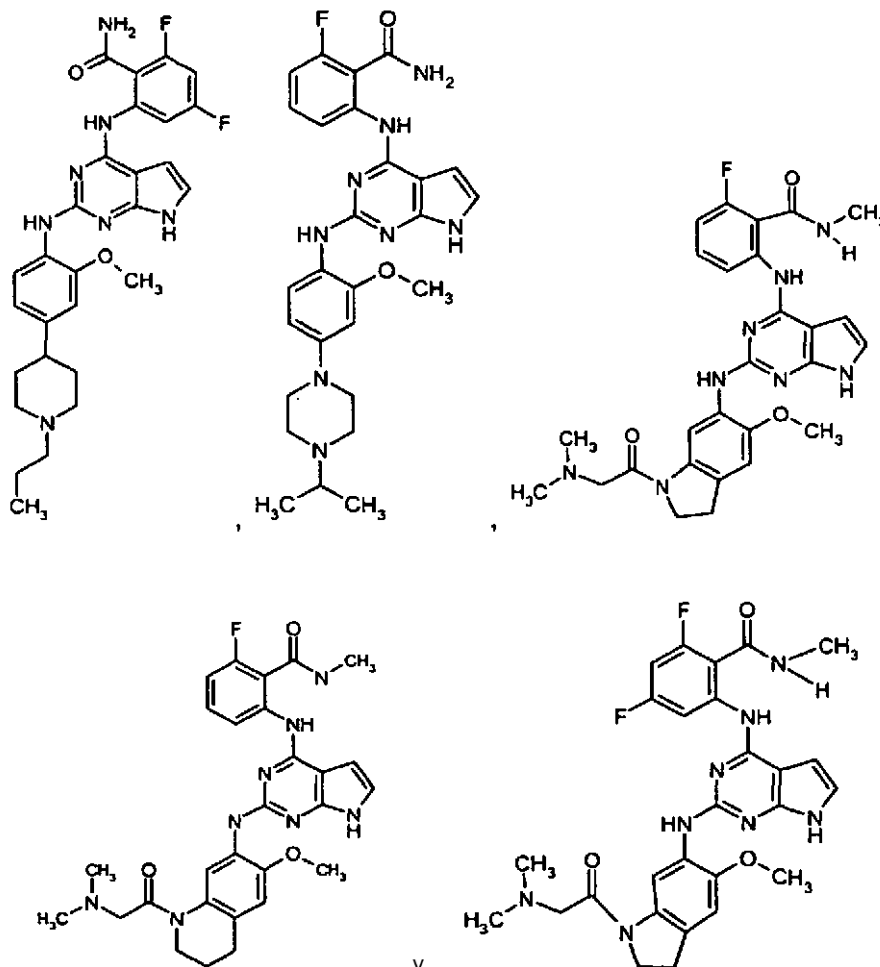
- 15 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ie), R^7 es -O-alquilo $C_1.C_6$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ie), R^7 es -O-alquilo $C_1.C_6$, R^{15} es -C(O)-alquilenos $C_0.C_6-NR^{22}R^{23}$, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

- 20 De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ie), R^7 es -O-alquilo $C_1.C_6$, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y halo, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de fórmula (Ie), R⁷ es -O-metilo, R⁴ es flúor, cada uno de R⁵ y R⁶ es H, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, el compuesto es de una fórmula seleccionada entre las siguientes fórmulas:



- 5 De acuerdo con otra realización, R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están enlazados, forman una lactama de cinco o seis miembros, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal.

De acuerdo con otra realización, R⁵ y R⁶, junto con el arilo al que están unidos, forman un naftaleno, y los sustituyentes restantes son como se han descrito anteriormente en la realización principal

- 10 De acuerdo con otra realización, el compuesto está en una forma solvatada.

De acuerdo con otra realización, el compuesto está en una forma hidratada.

De acuerdo con otra realización, el compuesto está en una forma monohidrato.

- 15 Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en la presente memoria, incluyendo los sustituyentes que se han definido en la Descripción Resumida definida anteriormente en la presente memoria, como se ilustra en los diversos ejemplos a lo largo de la memoria descriptiva, y como se enumera en las reivindicaciones adjuntas.

Un compuesto particular de la invención puede seleccionarse entre los compuestos que consisten en:

- 20 2-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propi-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

- il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-{1-metil-3-piperidinil}fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[4-{1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5 2-[(2-[[4-{1-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[5-{4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 10 2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-metil-5-[(1-pirrolidinilacetil)amino]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 15 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-[(trifluorometil)oxil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-fluorofenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-cloro-5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 20 N-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 N-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 N-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 25 N-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 N-metil-2-[(2-[[4-{4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-(2-hidroxi)etil]benzamida;
 30 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-[(4-fluorofenil)metil]benzamida;
 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-hidroxi]benzamida;
 3-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftalenocarboxamida;
 35 3-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftalenocarboxamida;
 2-metil-6-[(2-[[4-{4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5-metil-2-[(2-[(2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 40 5-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metil]benzamida;
 4-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 45 2-(metiloxi)-6-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5-(metiloxi)-2-[(2-[(2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 50 5-(metiloxi)-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[4-{(3*S*)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-(metiloxi)benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[(2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 55 2-fluoro-6-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-{(3*S*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 60 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-{(3*R*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro]benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 65 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

- il)amino]benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[[5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5 2-fluoro-6-[(2-[[3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-fluoro-6-[(2-[[3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 10 2-fluoro-6-[(2-[[5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida;
 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 15 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 20 5-fluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 25 5-fluoro-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 5-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[[2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida;
 30 2-[[2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida;
 2-[(2-[[5-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida;
 5-fluoro-*N*-metil-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 35 5-fluoro-*N*-(2-idrossietil)-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 40 5-bromo-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[[2-[[2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 45 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-idrossi-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 50 4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[4-[4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 4-fluoro-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 60 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;
 2-[(2-[[4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida;
 65 4-fluoro-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida;

4-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida;
5 2-[(2-[[5-[(2S)-3-(dimetilamino)-2-idroxiopropil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida;
4-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-*N*-[(1S)-1-metilpropil]benzamida;
4-fluoro-2-[(2-[[4-[(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-(metiloxi)benzamida;
10 2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[(1-metiletil)-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
15 2,4-difluoro-6-[(2-[[5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2,4-difluoro-6-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[4-[(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
20 2,3-difluoro-6-[(2-[[4-[(1-metiletilil)-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
25 4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
30 4,5-difluoro-2-[(2-[[4-(4-idroxi-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-[(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida;
35 4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-[(2-[[4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida;
40 4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida;
45 4,5-difluoro-2-[(2-[[5-[(2S)-2-idroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
5-cloro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
5-cloro-2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
50 4-cloro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
4-cloro-2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-fluoro-6-[(2-[(2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-fluoro-6-[(2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
55 2-fluoro-6-[(2-[[4-[(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-[4-(2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida;
60 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida;
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida; y
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida.

Los ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos enumerados en los Ejemplos Sigüientes, y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Se apreciará por los expertos en la materia que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formada a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas), así como sales de amonio cuaternario. Las sales representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, α , hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, tales como oxálica, que no son en sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de compuestos de la presente invención y éstas forman un aspecto adicional de la invención.

Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de compuestos, tales como los compuestos de fórmula (I), son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5th Edition, Vol 1: Principles And Practice.

Como será evidente para los expertos en la materia, en los procedimientos descritos más adelante para la preparación de compuestos de fórmula (I), determinados intermedios pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del compuesto. Aquellos términos según se aplican a cualquier intermedio empleado en los procedimientos de preparación de compuestos de fórmula (I) tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente con respecto a compuestos de fórmula (I). Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de intermedios, son conocidos en la técnica y son análogos a los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de compuestos, tales los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de esta invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, sin son cristalinos, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden mostrar isomerismo *cis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también convierte los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en las que uno o más centros quirales están invertidos. Se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula y éstas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Puesto que los compuestos de fórmula (I) tienen por objeto su uso en composiciones farmacéuticas será fácilmente comprensible que cada uno se proporcione preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% puro, más adecuadamente, al menos un 75% puro y preferentemente, al menos 85%, especialmente al menos un 98% puro (% están en peso para bases en peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de uno o más receptores de la familia IGFR. Por "inhibidor de IGFR" se entiende un compuesto que presenta un valor de pIC_{50} mayor de 5,5 contra al menos un receptor de la familia IGFR en el ensayo enzimático de inhibición de IGFR descrito más adelante (TR-FRET) y/o un valor CI_{50} de por debajo de aproximadamente 1,0 μM de fuerza contra la autofosforilación celular de IGFR y/o en la proliferación celular de una línea celular que es dependiente de la señalización de IGF (es decir Colo205, NCI-H929) en al menos uno de los ensayos celulares descritos más adelante. En una realización más particular, "inhibidor de IGFR" se refiere a un compuesto que presenta un valor de pIC_{50} mayor de 7,6 contra al menos un receptor de la familia IGFR en el ensayo enzimático de inhibición de IGFR descrito más adelante. En una realización particular alternativa, "inhibidor de IGFR" se refiere a un compuesto que presenta un valor de CI_{50} de por debajo de aproximadamente 250 nM de fuerza contra la fosforilación celular de IGFR y/o en la proliferación celular de una línea celular que es dependiente de la señalización de IGF (por ejemplo, Colo205, NCI-H929) en al menos uno de los ensayos celulares descritos más adelante.

La presente invención no está limitada a los compuestos de Fórmula (I) que son selectivos para quinasas receptoras de la familia IGFR; sino que, la presente invención contempla expresamente compuestos de Fórmula (I) que también pueden poseer actividad contra receptores además de los receptores de la familia IGFR. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) son selectivos para quinasas de la familia de receptores de insulina (IR). Diversos compuestos de la presente invención también poseen actividad, por ejemplo, contra uno o más de Jnk1, Jnk2 y Jnk3

receptores relacionados con insulina (IRR) y quinasa de linfoma anaplásico (ALK).

Con respecto a la quinasa de linfoma anaplásico, la ALK es una tirosina quinasa receptora que se piensa que está implicada en la patogénesis de diversos cánceres y se nombra por su implicación en linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), un sub-tipo de linfoma no-Hodgkins (Chiarle et al. (2008) Nature 8, 11-23).

5 La activación mal regulada de la ALK en cánceres se piensa que se produce principalmente por la fusión del dominio intracelular en el extremo C que contiene la actividad catalítica con una de las diversas proteínas que tienen un dominio de oligomerización que dirige la dimerización del receptor (Duyster et al (2001) Oncogene 20, 5623-5637). La dimerización de las proteínas de fusión ALK da como resultado la autofosforilación y activación de cascadas de trasducción de señal aguas abajo, conduciendo finalmente a proliferación celular no controlada. La expresión de ALK de longitud completa con o sin amplificación génica se ha observado en neuroblastomas, rhabdomyosarcomas y
10 cáncer de mama y en ausencia de fusión génica (Chiarle et al. (2008)).

En algunos casos de tumores miofibroblásticos inflamatorios y en casos raros de linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) se han encontrado fusiones ALK. En estos casos, la fusión del gen de ALK puede desempeñar una función en la tumorigénesis (Chiarle et al. (2008)). Se ha observado que NPM-ALK es un oncogén transformante en modelos *in vitro* [Bal et al. (1998) Mol. Cell Biol. 18, 6951-6961] y en ratones transgénicos (Chiarle et al. (2003) Blood 101, 1919-1927), mientras que la expresión de NPM-ALK en células precursoras de médula ósea da como resultado linfomas de linfocitos B y T. Más recientemente, se han observado fusiones de ALK en cánceres de pulmón (Soda et al. (2007) Nature 448, 561-587; Rikova et al. (2007) Cell, 131, 1190-1203; Inamura et al. (2008) J. Thoracic Oncol. 3, 13-17; Kolvenen et al, (2008) AACR Annual Meeting. San Diego, CA, Abstract No. 2373).

20 Anteriormente, se ha observado que un fuerte inhibidor selectivo de ALK, NVP-TAE68 (5-cloro-2,4-diaminofenilpirimidina), es activo contra células ALCL *in vitro* y en modelos de xenoinjerto tumoral (Galkin et al (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 270-275). El compuesto inhibió la autofosforilación de ALK, dando como resultado la detención del ciclo celular y la apoptosis.

También se ha observado que el PF2341086, un inhibidor dual de Met tirosina quinasa y ALK, inhibe el crecimiento de células ALCL en sistemas experimentales *in vitro* e *in vivo* (Christensen et al. (2007) Mol. Cancer Ther. 6, 3314-3322). También se ha publicado que una serie de moléculas derivadas de pirrolocarbazol (Wan et al. (2006) Blood. 107, 1617-1623), pirazoloisoquinolinas (Li y Morris (2007)) y 5-aril-piridin-carboximidaz (U et al. (2006) J. Med. Chem. 49, 1006-1015) inhiben la actividad de ALK y la proliferación de células ALCL *in vitro*.

30 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) para uso en terapia médica en un mamífero, por ejemplo, en un ser humano. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden encontrar uso en el tratamiento de una afección mediada al menos por un receptor de la familia IGFR en un mamífero, y, ventajosamente, en afecciones mediadas por la actividad inapropiada de uno o más receptores de la familia IGFR en un mamífero.

35 La actividad inapropiada del receptor de la familia IGFR mencionada en la presente memoria es cualquier actividad del receptor IGFR que se desvía de la actividad normal del receptor de la familia IGFR esperada en un sujeto mamífero particular. La actividad inapropiada del receptor de la familia IGFR puede tomar forma de, por ejemplo, un aumento anómalo en la actividad, o un error en la sincronización y/o control de la actividad del receptor de la familia IGFR. Dicha actividad inapropiada puede resultar entonces, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa o ligando que conduce a una activación inapropiada o incontrolada del receptor. Además, también se entiende que la actividad no deseada del receptor de la familia IGFR puede residir en una fuente anómala, tal como un tumor maligno. Es decir, el nivel de actividad de la familia IGFR no tiene que ser anómalo para considerarse inapropiado, más bien la actividad deriva de una fuente anómala.

45 Se cree que los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos tienen actividad anticancerosa y antitumoral como resultado de la inhibición de uno o más receptores de la familia IGFR y de su efecto sobre líneas celulares seleccionadas cuyo crecimiento es dependiente de la actividad de la familia IGFR.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible. "Neoplasma susceptible", como se usa en la presente memoria, se refiere a neoplasmas que son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de IGFR. En la técnica se conocen neoplasmas que se han asociado con actividad inapropiada de uno o más receptores de la familia IGFR y que son por tanto susceptibles a tratamiento con un inhibidor de IGFR e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. Por ejemplo, como neoplasmas susceptibles, dentro del alcance de la presente invención, se incluyen cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma pulmonar no microcítico), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo neuroblastomas de mieloma múltiple, gliomas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer tiroideo, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, tumor estromal gastrointestinal y cáncer de piel (incluyendo melanoma). Más particularmente, pueden seleccionarse neoplasmas susceptibles de cáncer de mama, sarcoma, cáncer pulmonar, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cánceres

hematológicos, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de ovario.

Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a aliviar la afección específica, a eliminar o reducir los síntomas de la afección, a ralentizar o eliminar el avance de la afección y a prevenir o retrasar la reaparición de la afección en un sujeto previamente aquejado.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al cual se administra, para suscitar la respuesta biológica o médica de un cultivo celular, tejido, sistema, mamífero (incluyendo un ser humano) que está buscando, por ejemplo, un investigador o un médico. En su alcance, el término también incluye cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una afección mediada por al menos un receptor de la familia IGFR es una cantidad suficiente para tratar la afección en el sujeto. De manera similar, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un neoplasma susceptible es una cantidad suficiente para tratar el neoplasma susceptible en el sujeto. En una realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad suficiente para regular, modular, unirse a o inhibir al menos un receptor de la familia IGFR.

La cantidad exacta terapéutica eficaz de los compuestos de fórmula (I) dependerá de diversos factores incluyendo la edad y el peso del sujeto que vaya a tratarse, de la afección exacta que requiera el tratamiento y de su gravedad, de la naturaleza de la formulación y de la vía de administración y será, en última instancia, a criterio del médico o veterinario tratante. Típicamente, el compuesto de fórmula (I) se proporcionará para el tratamiento en el intervalo de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más normalmente en el intervalo de 1 a 100 mg/kg de peso corporal al día. Las dosificaciones diarias aceptadas, pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día. Por tanto, para un ser humano adulto de 70 kg que vaya a tratarse de una afección mediada por al menos un receptor de la familia IGFR, la cantidad real diaria sería normalmente de 5 a 700 mg y esta cantidad puede proporcionarse en una sola dosis al día o más normalmente en un número de subdosis (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día o, como alternativa, en un programa de dosificación alternativo tal como semanal o mensualmente, de tal manera que la dosis diaria sea la misma. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o solvato puede determinarse de por sí como una proporción de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). Se contempla que para el tratamiento de las otras afecciones indicadas anteriormente serían apropiadas dosificaciones similares.

30 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por al menos un receptor de la familia IGFR en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero.

35 Aunque es posible que, para su uso en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) pueda administrarse como el producto químico sin procesar, éste se presenta típicamente como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica. Por consiguiente la invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo (o vehículos), diluyente (o diluyentes) y/o excipiente (o excipientes) debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación y no nocivo para su receptor. Según otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el vehículo (o vehículos) o excipiente (o excipientes).

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

55 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico también triturado, tal como un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando carcasas formadas de gelatina. A la mezcla en polvo pueden añadirse emolientes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. Para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula, también puede añadirse un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico.

Además, cuando se desee o sea necesario, a la mezcla también pueden incorporarse agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Como aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-glucosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Como lubricantes usados en estas formas de dosificación se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Como disgregantes se incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregando y presionando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica, o soluciones de materiales poliméricos o celulósicos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse a través de una compresora y el resultado son lingotes imperfectamente formados en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir la adhesión a las matrices formadoras del comprimido mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos, directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de material glucídico o polimérico y un revestimiento de cera pulido. A estos recubrimientos pueden añadirse pigmentos para diferenciar las distintas dosificaciones unitarias.

Pueden prepararse fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de tal manera que una cantidad proporcionada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa de sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y ésteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por inhalación, tal como mediante aerosoles presurizados de dosis medida, inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco, nebulizadores o insufidores.

Según una realización, el compuesto se proporciona en forma de una composición en polvo seco. Como tal, la composición es adecuada para administración inhalada y puede incorporarse en una pluralidad de envases de dosis precintada (que, por ejemplo, contiene la composición en polvo seco) dispuestos en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El envase puede romperse o abrirse despegando según se necesite y la dosis de la composición de polvo seco puede administrarse por inhalación mediante un dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en el documento GB2242134A.

Según otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse en composiciones de pulverización para inhalación que pueden, por ejemplo, formularse como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados a partir de envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida (IDM), con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un propulsor adecuado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, la composición de aerosol puede contener excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensoactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un derivado del ácido oligoláctico, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO94/21229 y WO98/34596 y codisolventes, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de sistema de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los

liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, esterearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales en los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida fenol, polihidroxietilaspártamida fenol u óxido de polietilén polilisina substituido con restos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede proporcionarse desde el parche por iontoforesis, como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento en los ojos o en otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan como una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas oculares incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y elixires bucales.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir por inhalación rápida a través de los orificios nasales a partir de un envase con el polvo que se sujeta cerca de la nariz. Como formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, se incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partículas finas que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como formulaciones para pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea casi isotónica con la sangre del receptor deseado: y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales herméticamente cerrados y pueden conservarse en un estado seco congelado (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. A partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección improvisada.

45 Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las que son adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

50 En los usos descritos anteriormente, un compuesto de la invención puede emplearse en solitario, en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención, o en combinación con otros métodos o agentes terapéuticos. En particular, el compuesto de la invención puede usarse en solitario o en combinación con uno o más de un agente quimioterapéutico, hormonal y/o anticuerpo, terapia quirúrgica y radioterapia.

55 El término "quimioterapéutico", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier agente químico que tenga un efecto terapéutico en el sujeto al cual se administra. Los agentes "quimioterapéuticos" incluyen agentes antineoplásicos, analgésicos y antieméticos. Como se usa en la presente memoria, como "agentes antineoplásicos"

se incluyen agentes tanto citostáticos como citotóxicos. Los antieméticos incluyen, pero sin limitación, antagonistas de 5HT³, tales como ondansetrón, granisetón y similares; metaclopramida; dexametasona y antagonistas de neroquinina-1.

5 Como un aspecto adicional, la presente invención proporciona los usos como se ha descrito anteriormente, que comprenden administrar un compuesto de la invención junto con al menos un agente quimioterapéutico. En una realización particular, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente que adicionalmente comprende al menos uno de otros agentes quimioterapéuticos, más particularmente, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico.

10 Los compuestos de la invención, y al menos una terapia antineoplásica adicional, pueden emplearse en combinación simultánea o secuencialmente en cualquier combinación terapéuticamente apropiada. La administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes antineoplásicos puede ser en combinación según la invención administrando simultáneamente (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos o todos los compuestos o (2) composiciones farmacéuticas individuales incluyendo cada una uno de los compuestos. La combinación puede administrarse por separado, de manera secuencial, en la que primero se administra un agente antineoplásico y después el otro (o los otros) o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima o lejana en el tiempo.

20 Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con un agente quimioterapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando el compuesto se usa en solitario. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la materia. La dosis apropiada del compuesto (o compuestos) de la invención y del otro agente (o agentes) terapéuticamente activo y la sincronización de administración relativa se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado y están dentro de la destreza y criterio del médico tratante.

25 Entre los muchos agentes quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención, se encuentran los agentes antiproliferativos/antineoplásicos. Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de manera específica en un ciclo celular, es decir, son específicos de fase y actúan en una fase específica de ciclo celular, o se unen al ADN y actúan de manera inespecífica del ciclo celular, es decir, no son específicos de ciclo celular y funcionan mediante otros mecanismo. Ambos tipos de agentes antineoplásicos pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención.

30 Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra un neoplasma susceptible a tratar puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia empleando un compuesto de la invención. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de metaloproteasas de la matriz; inhibidores de la ruta de transducción de señales, incluyendo inhibidores del crecimiento celular o de la función del factor de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de serina/treonina; inhibidores de quinasa dependiente de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos.

40 Como ejemplos de agentes alquilantes se incluyen mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamidias, temozolamida, melfalan y clorambucilo; oxazafosforinas; alquil sulfonatos tales como busulfan; nitrosoureas tales como carmustina; triazenos tales como dacarbazina y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, oxaplatino y carboplatino.

Como ejemplos de agentes antineoplásicos anti-metabolitos se incluyen análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato y más específicamente, hidroxurea, citosina, arabinósido, raltitrexed, tegafur, fluorouracilo (por ejemplo, 5FU), metotrexato, citarabina, mecaptopurina y tioguanina.

45 Como ejemplos de agentes antibióticos antitumorales se incluyen, actinomicinas, tales como, dactinomicina, mitomicina C, antraciclina tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina; daunomicina, adriamicina y bleomicinas.

50 Como ejemplos de agentes antimetabólicos se incluyen, diterpenoides, vinca alcaloides, inhibidores quinasa de tipo polo (PLK) e inhibidores de CenpE. Como ejemplos de diterpenoides se incluyen, pero sin limitación, taxol, taxotere, paclitaxel y su análogo docetaxel. Como ejemplos de vinca alcaloides se incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina, videsina y vinorelbina. Adicionalmente, mas adelante, se analizarán los inhibidores de PLK .

Como ejemplos de inhibidores de topoisomerasa I se incluyen camptotecinas, tales como amsacrina, trinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina. Como ejemplos de inhibidores de topoisomerasa II se incluyen epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido.

55 Como ejemplos de hormonas y análogos de hormonas que se cree que son útiles en el tratamiento de neoplasmas se incluyen, antiestrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, yodoxifeno y droloxifeno; anti-andrógenos: tales como flutamida, nilutemida, blucalutamida y acetato de ciproterona; adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol,

vorazote y exemestano; progestinas tales como acetato de megestrol; inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida y dutasterida; y hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH) y análogos de las mismas, tales como agonistas de la Hormona liberadora de Hormonas Luteinizantes (LHRH) y antagonistas tales como goserelina, leuprorelina y buserelina.

5 Marimastat es un ejemplo de un inhibidor de metaloproteínas de la matriz (MMP). Como inhibidores de la ruta de transducción de señales útiles en la presente invención se incluye inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3-OH quinasas, señalización de mioinositol y oncogenes Ras (por ejemplo farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y CAAX proteasas así como oligonucleótidos anti-sentido, ribozimas e inmunoterapia).

10 Diversas proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en inversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse en general como quinasa receptoras y no receptoras.

Como ejemplos de tirosina quinasas receptoras, conocidas también como "inhibidores de receptores del factor de crecimiento", además de inhibidores de IGF-1R, se incluyen inhibidores de: receptores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2 y ErbB4); receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y similar a inmunoglobulina (TIE-2), factor estimulante de colonias de macrófagos (c-fms), o kit, c-met, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), receptores del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (Eph), el protooncogén RET y las Akt quinasas.

Diversos inhibidores de receptores del factor de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos anti-sentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de receptores del factor de crecimiento puede emplearse en combinación con el compuesto de la presente invención en cualquiera de las composiciones y métodos/uso descritos en la presente memoria.

25 Trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un inhibidor de anticuerpos anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor de anticuerpos anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbiximab™, C225). Como ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores de factor de crecimiento epidérmico se incluyen apatinib (Tykerb™), ertotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), canetinib o CI1033. Imitanib es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Como ejemplos de inhibidores de VEGFR se incluyen pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, SU11248 y sunitinib.

Las tirosina quinasas que no son quinasas receptoras del factor de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Los inhibidores de tirosina quinasas no receptoras algunas veces se denominan "agentes anti-metastásicos" y son útiles en la presente invención. Como dianas o posibles dianas de agentes anti-metastásicos se incluyen c-Src, Lck, Fyn, Yes, Jak, abi quinasa (c-Abl y Bcr-Abl), FAK (quinasa de adhesión focal) y tirosina quinasa de Bruton (BTK), quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de las tirosina quinasas no receptoras se describen en Sinha, S. y Corey, S.J., (1999) *J. Hematother. Stem Cell Res.* 8: 469-80; y Bolen, J.B. y Brugge, J.S., (1997) *Annu. Rev. of immunol.* 15: 371-404.

Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que alteran el dominio SH2 o SH3 uniéndose en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, la subunidad p85 de PI3-K, la familia Src de quinasas, moléculas adaptadoras (She, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Como ejemplos de inhibidores de Src se incluyen dasatinib y BMS-354825 (*J. Med. Chem* (2004)47: 6658-6661).

Como ejemplos de inhibidores de serina/treonina quinasas se incluyen, inhibidores quinasa de tipo polo (familia Plk por ejemplo Plk1, Plk2 y Plk3), tales como 5{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol-1-il}-3- {(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi} tlofeno-2-carboxamida; bloqueadores de la cascada MAP quinasa, que incluye inhibidores de Ras/Raf quinasa, quinasas reguladas por mitógeno o extracelulares (MEK) y quinasas reguladas extracelulares (ERK); inhibidores de Aurora quinasa (incluyendo inhibidores de Aurora A y Aurora B); bloqueadores de los miembros de la familia proteína quinasa C (PKC); inhibidores de la familia quinasas kappa-B (I κ B) (IKK-alfa, IKK-beta); inhibidores de la familia PKB/Akt quinasa e inhibidores de quinasas receptoras de TGF-beta. En la publicación PCT N° WO04/014899 de GlaxoSmithKline se describen ejemplos de inhibidores de Plk.

50 Los inhibidores de expresión de uroquinasa, también denominados Activadores de Plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA), pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención, en las composiciones y métodos descritos anteriormente.

Los inhibidores de quinasas implicados en el eje de señalización de IGF también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de JNK1/2/3, PI3K, AKT y MEK, e inhibidores de señalización 14.3.3.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular, incluyendo inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CDK) también son útiles en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y métodos descritos anteriormente. Como ejemplos de quinasas dependientes de ciclina de incluyen CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores

para los mismos se describen, por ejemplo, en Rosania G. R., et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10: 215-230.

Los inhibidores de la angiogénesis de quinasas receptoras también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se analizan anteriormente con respecto a los inhibidores de traducción de señal (ambos son tirosina quinasas receptoras). Otros inhibidores pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora) pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhiben la angiogénesis; endostatina y angioestatina (no-RTK) también demuestran ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AvastinTM).

Los inhibidores de los miembros de la familia fosfatidil inositol-3-OH quinasa que incluyen bloqueadores de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku también pueden ser útiles en combinación con la presente invención.

Son también de uso posible en combinación con los compuestos de la invención los inhibidores de señalización mioinositol tales como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mioinositol.

Como ejemplos de terapias antisentido se incluyen las dirigidas hacia las dianas descritas anteriormente tales como ISIS 2503 y las estrategias de terapia génica tales como las que usan timidina quinasa o citosina desaminasa.

Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Los regímenes inmunoterapéuticos incluyen estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente tales como transfección con citocinas (IL-2, IL-4, GM-CSF y M-CSF), estrategias que aumentan la actividad de linfocitos T, estrategias con células inmunitarias transfectadas y estrategias con anticuerpos anti-idiotípicos.

También pueden usarse agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo oligonucleótidos antisentido Bcl-2) en combinación con los compuestos de la invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. La regulación por aumento de Bcl-2 se ha relacionado por tanto con quimiorresistencia. Estudios realizados han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 (es decir, bcl-1). Por lo tanto, estrategias diseñadas para regular por disminución la expresión de Bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y ahora están en ensayos de fase II/III, particularmente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia del oligonucleótido antisentido para Bcl-2 se analiza en Water, J. S., et al., J. Clin. Oncol. (2000) 18: 1812-1823; y Kitada, S., et al., Antisense Res. Dev. (1994) 4: 71-79.

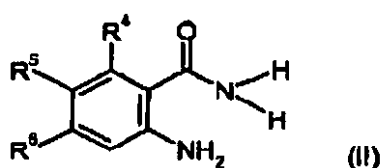
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando los procesos descritos a continuación. En todos los esquemas diseñados a continuación, se entiende que los grupos protectores pueden emplearse cuando sea necesario según los principios generales conocidos por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons. Estos grupos pueden eliminarse en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. La selección de procesos así como las condiciones de reacción y orden de su ejecución serán coherentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Específicamente, los compuestos de fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar los tres componentes principales de los compuestos, denominados en la presente memoria, cabeza, núcleo y cola de los compuestos.

Síntesis y Esquemas

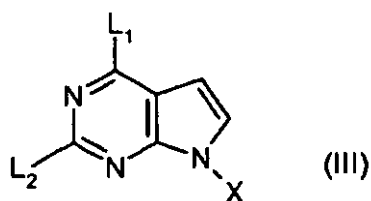
Cada compuesto de fórmula (1) puede prepararse convenientemente preparando por separado tres constituyentes del compuesto y combinando posteriormente esos constituyentes para formar el compuesto (I). Por conveniencia, los tres constituyentes se denominan en la presente memoria como la cabeza (II), el núcleo (III) y la cola (IV). Por conveniencia, la nomenclatura de la cabeza, el núcleo y la cola se usa a todo lo largo para referirse a cada constituyente cuando se hace referencia de manera individual y también para referirse al resto correspondiente cuando se describe en el contexto de combinaciones de cabeza/núcleo, cola/núcleo y/o cabeza/núcleo/cola.

El componente de cabeza de los compuestos de la invención es una o-amino carboxamida representada por la fórmula (II):



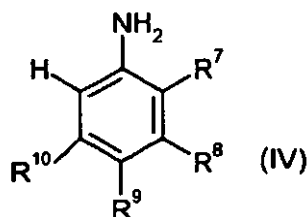
en donde los sustituyentes R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

El componente de núcleo de los compuestos de la invención es pirrolopirimidina representada por la fórmula (III):



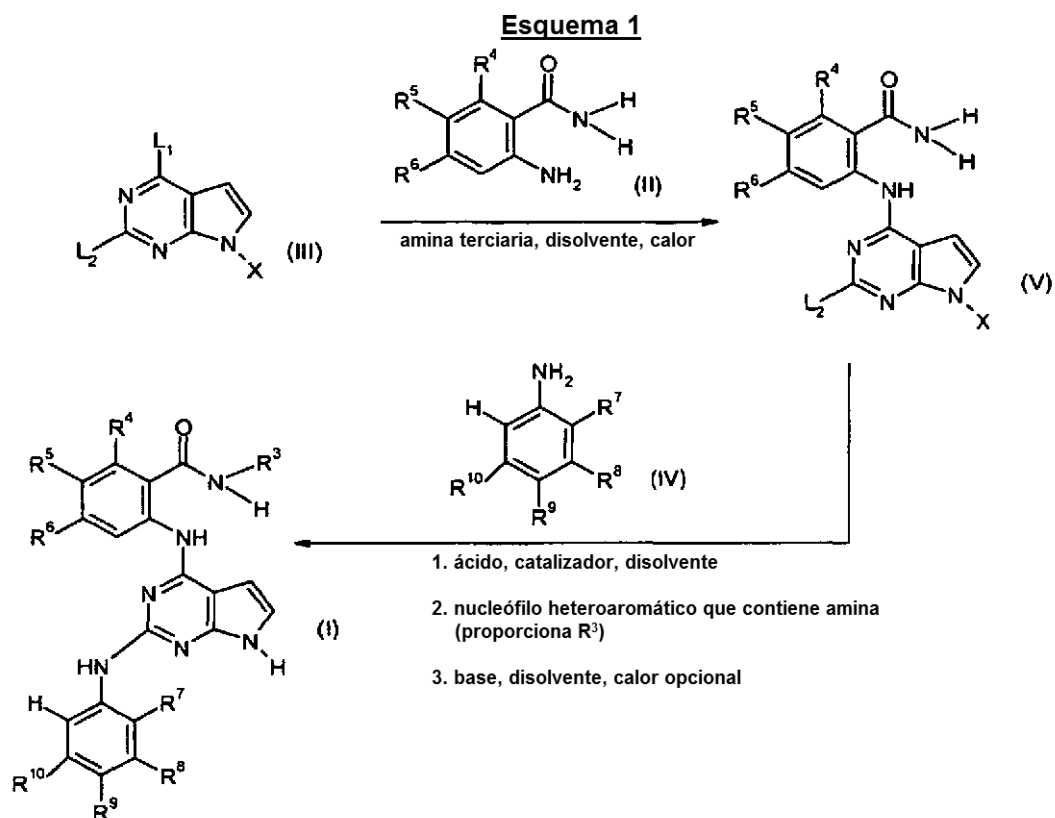
en donde cada uno de los sustituyentes L_1 y L_2 representan un grupo saliente, por ejemplo un halógeno, preferentemente cloro u OTF, y X representa un grupo protector, por ejemplo sulfonamida o alquilo alcoholado, por ejemplo alilo, bencilo o SEM.

5 El componente de cola de los compuestos de la invención es una anilina sustituida representada por la fórmula (IV):



en donde los sustituyentes R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente.

La cabeza (II), el núcleo (III) y la cola (IV) de los compuestos pueden combinarse, por ejemplo, con la ruta sintética que se muestra en el Esquema 1:



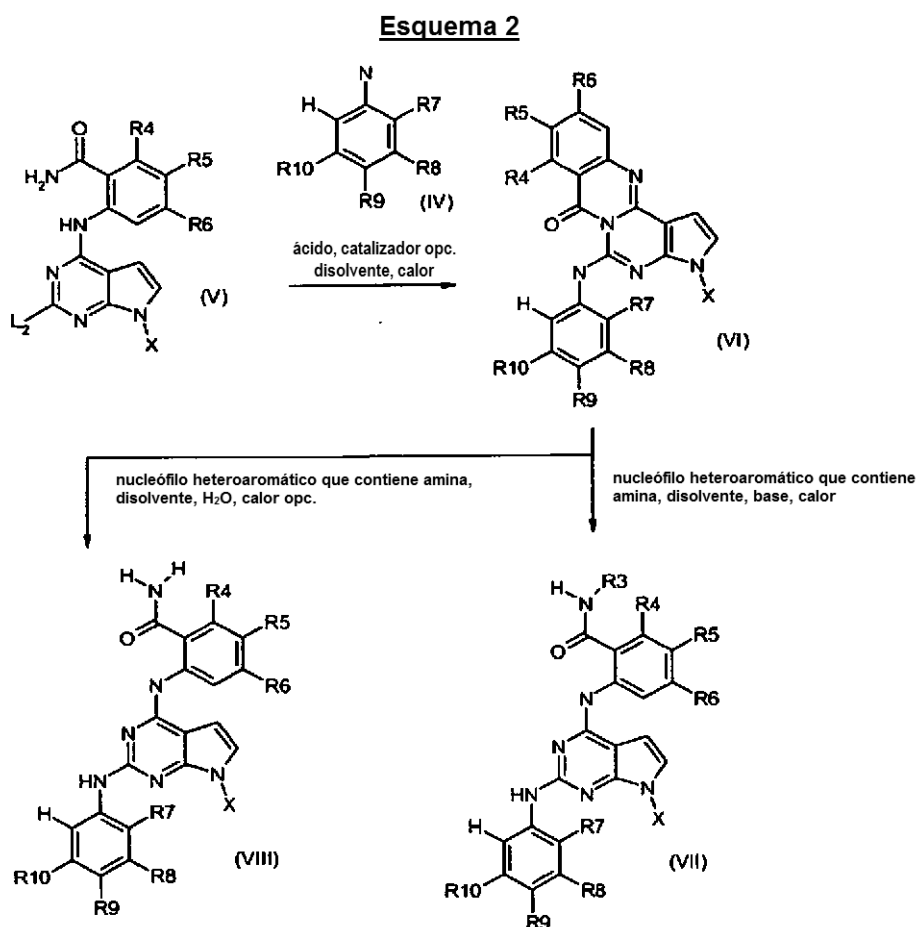
10 Como se muestra, un núcleo de fórmula (III), por ejemplo, en el que L_1 y L_2 son Cl y X es sulfonamida (CiventiChem, Research Triangle Park, NC), se hace reaccionar con una cabeza de fórmula (II) en presencia de una amina terciaria, por ejemplo DIPEA, y un disolvente prótico polar, preferentemente, un disolvente alcohólico impedido, por ejemplo iPrOH, con calor, por ejemplo 102 °C. El resultado es el compuesto de fórmula (V).

15 El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con una cola de fórmula (IV) en una serie de tres condiciones de reacción secuenciales. En primer lugar, un ácido, por ejemplo HCl (2 equiv.), se usa con un catalizador, por ejemplo

una sal de yodo, tal como KI o TBAI, y un disolvente prótico polar que tiene baja nucleofilicidad, por ejemplo, TFE, con calor, por ejemplo 85 °C. En segundo lugar, un nucleófilo heteroaromático que contiene amina, por ejemplo, NH₄OH o R³NH₂, se añade en un disolvente, por ejemplo, THF o THF/H₂O. En tercer lugar, una base, por ejemplo NaOMe, en un disolvente, por ejemplo MeOH/THF, se usa para retirar el grupo protector X, dando como resultado el compuesto de fórmula (I).

La retirada del grupo protector, por ejemplo sulfonamida, se completa preferentemente con la base con una mezcla de disolvente prótico polar y disolvente etéreo, por ejemplo MeOH/THF. Como alternativa, cuando los sustituyentes R⁴ y R⁶ son ambos halógeno, por ejemplo F, la retirada del grupo protector se completa preferentemente con una base, por ejemplo NaOH, en un disolvente, por ejemplo THF, con calentamiento, por ejemplo 120 °C por microondas.

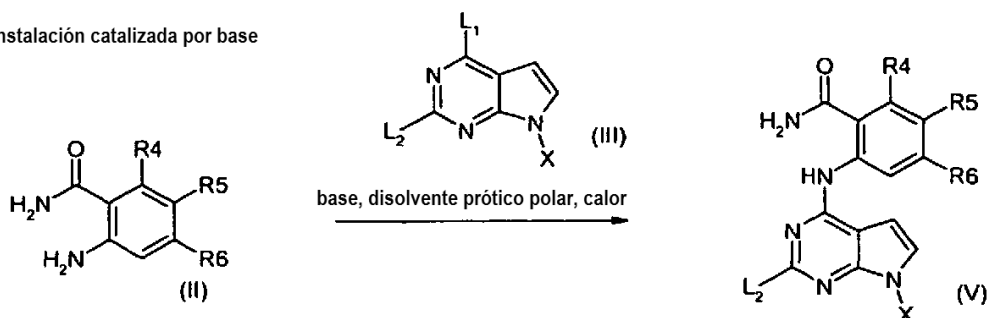
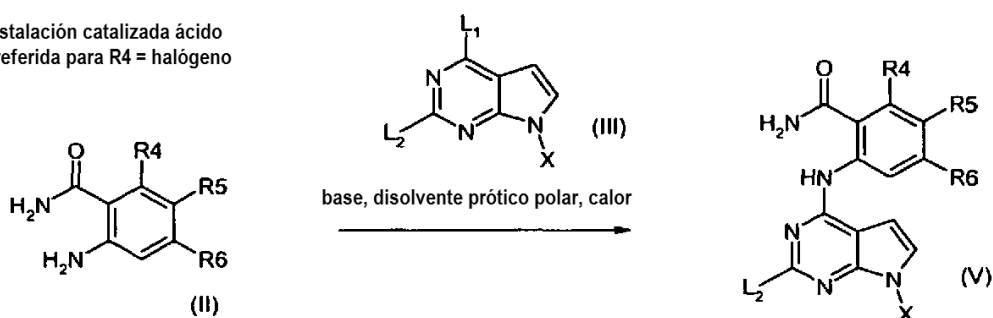
El compuesto (I) se convierte desde el compuesto (V) por desplazamiento del grupo saliente L₂ con la anilina funcionalizada (IV) de acuerdo con el Esquema 2.



Una descripción más particular de la adición de la cola se muestra en el Esquema 2. El desplazamiento del grupo L₂ por la anilina funcionalizada puede realizarse usando el grupo carboxamida como un medio de activación interno. El tratamiento de la pirrolopirimidina funcionalizada con una anilina (IV), un ácido, por ejemplo HCl, un catalizador de fuente de yoduro opcional, por ejemplo KI y un disolvente, por ejemplo TFE, con calor, por ejemplo 80 °C para una duración de típicamente 1 o 2 días, proporciona las especies tetracíclicas aislables (VI). La reacción de las especies tetracíclicas (VI) para dar un nucleófilo heteroaromático que contiene amina, por ejemplo NH₄OH o R³NH₂, añadido en un disolvente, por ejemplo THF o THF/H₂O, proporciona productos rearomatizados de anillo abierto (VII) y (VIII). El grupo alquilo del nucleófilo se conserva en los compuestos (VII) y (VIII).

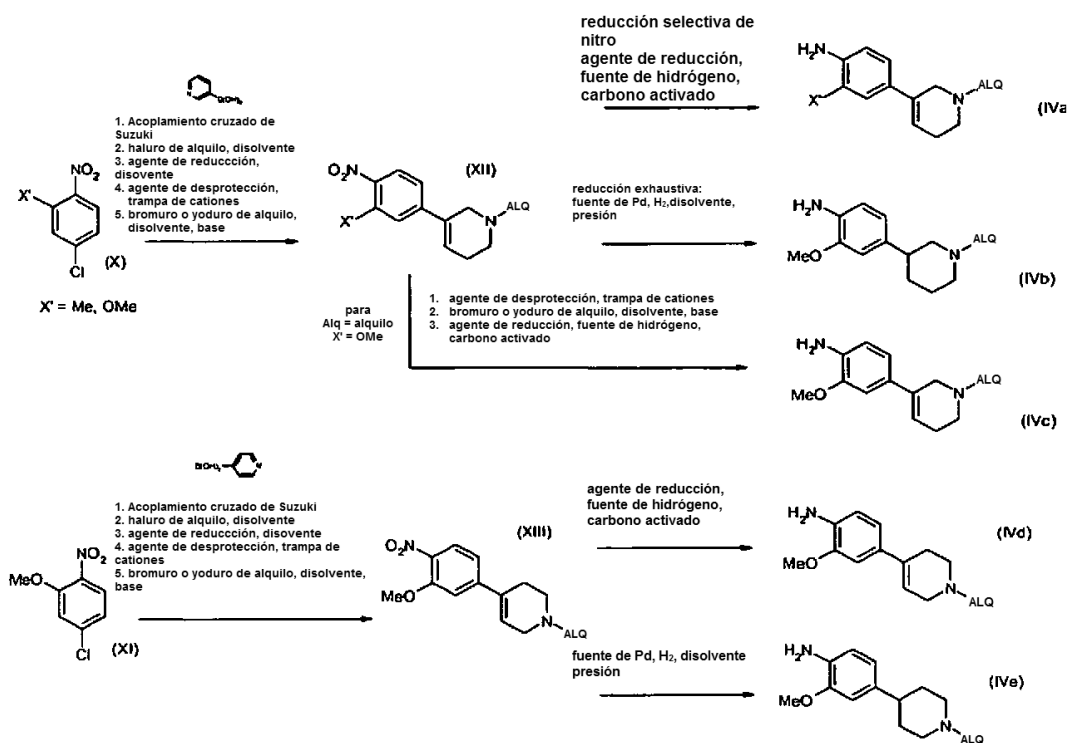
Esquema 3

Instalación catalizada por base

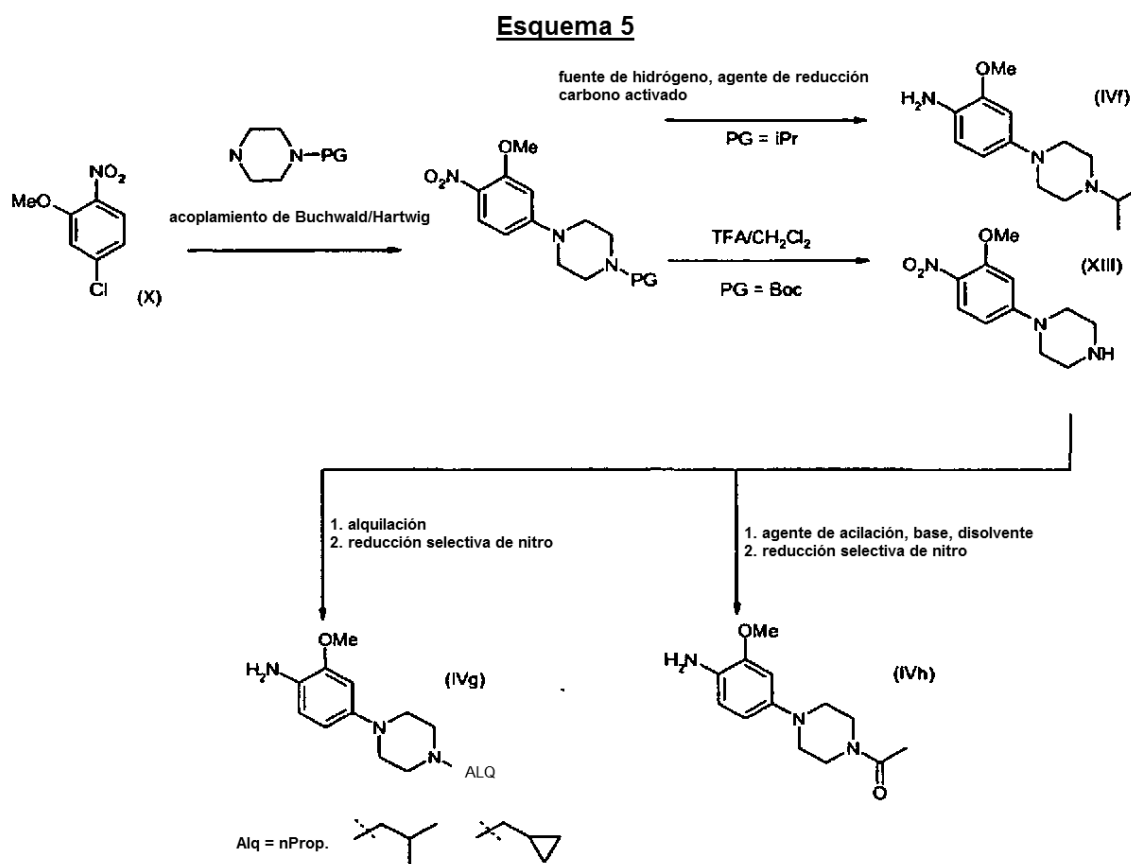
Instalación catalizada ácido
preferida para R4 = halógeno

- 5 En referencia al Esquema 3, la cabeza (II) puede instalarse en el núcleo (III) en la posición 4-L₁ por desplazamiento del grupo 4-L₁, usando tanto un ácido como una base. El desplazamiento en condiciones básicas con una base, por ejemplo iPr₂EtN, y un disolvente prótico polar, por ejemplo iPrOH, con calor, por ejemplo 85 °C (2-5 días), se prefiere para la mayoría de clases de compuestos (excepto para los compuestos II, en los que la posición R⁴ está halogenada). El desplazamiento usando un ácido se prefiere para los grupos de cabeza (II) que tienen un halógeno en la posición R⁴. En estos casos, el desplazamiento de 4-L₁ puede realizarse eficazmente usando un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético, en un disolvente prótico polar, por ejemplo trifluoroetanol, con calor, por ejemplo 80 °C.
- 10 Una diversidad de colas de anilina (IV) que tienen sustituyentes R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ como se definen en la presente memoria, pueden prepararse de acuerdo con los esquemas 4-9.

Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, pueden prepararse colas de 4-piperidinilo a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, tales como 2-metil-4-cloro-nitrobenzono y 2-metoxi-4-cloro-nitrobenzono (ambos de Aldrich). El acoplamiento cruzado de Suzuki (Palladium Reagents and Catalysts, Jiro Tsuji, 2004, John Wiley y Sons, Ltd.), usando una fuente de paladio y una base con ácido 3- o 4-piridinilborónico, da los 4-piridil nitrobenzenos correspondientes con alto rendimiento. La piridina se alquila con cualquiera de una diversidad de haluros de alquilo primarios, por ejemplo, yoduro de alquilo o bromuro de alilo, en un disolvente, por ejemplo pinacolona. La reducción del piridinio resultante con, por ejemplo, un agente reductor y un disolvente, por ejemplo NaBH₄ZTHF, da los análogos de 3- o 4-tetrahidropiridina correspondientes (XII y XIII, respectivamente). Si se usa un haluro de alilo (véase secuencia 1-5 para el compuesto XI), entonces puede incorporarse una sustitución de alquilo por retirada del alilo con un agente de desprotección, por ejemplo una fuente de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄, opcionalmente en presencia de un agente de atrapamiento de cationes, por ejemplo, ácido dimetilbarbitúrico, para proporcionar tetrahidropiridinas *N*-desalquiladas. Las tetrahidropiridinas *N*-desalquiladas pueden alquilarse posteriormente con yoduros o bromuros de alquilo en un disolvente polar y una base. Los compuestos XII y XIII pueden reducirse selectivamente con un agente reductor y una fuente de hidrógeno, por ejemplo con Fe(III) e hidrazina (en lo sucesivo, denominada "reducción selectiva de nitro"), para proporcionar las colas de 4-piperidinilanilina IVa y IVd, respectivamente. Como alternativa, los compuestos XII y XIII pueden reducirse exhaustivamente con una fuente de paladio y una fuente de hidrógeno en un disolvente, por ejemplo con Pd/C, H₂, EtOH a presión, tal como 60 psi (en lo sucesivo, denominada "reducción exhaustiva") para proporcionar las colas de 4-piperidinilanilina IVb y IVe, respectivamente. Para compuestos XII, en los que el sustituyente alquilo es un grupo alilo, el alilo puede estar reemplazado por un grupo alquilo sustituto, incluyendo alquilos ramificados (véase discusión con respecto a la secuencia 1-5 para el compuesto XI anterior). Después, el compuesto resultante se somete a reducción selectiva de nitro para proporcionar los compuestos IVc con un grupo alquilo de ramificación en el nitrógeno de piperidinilo.

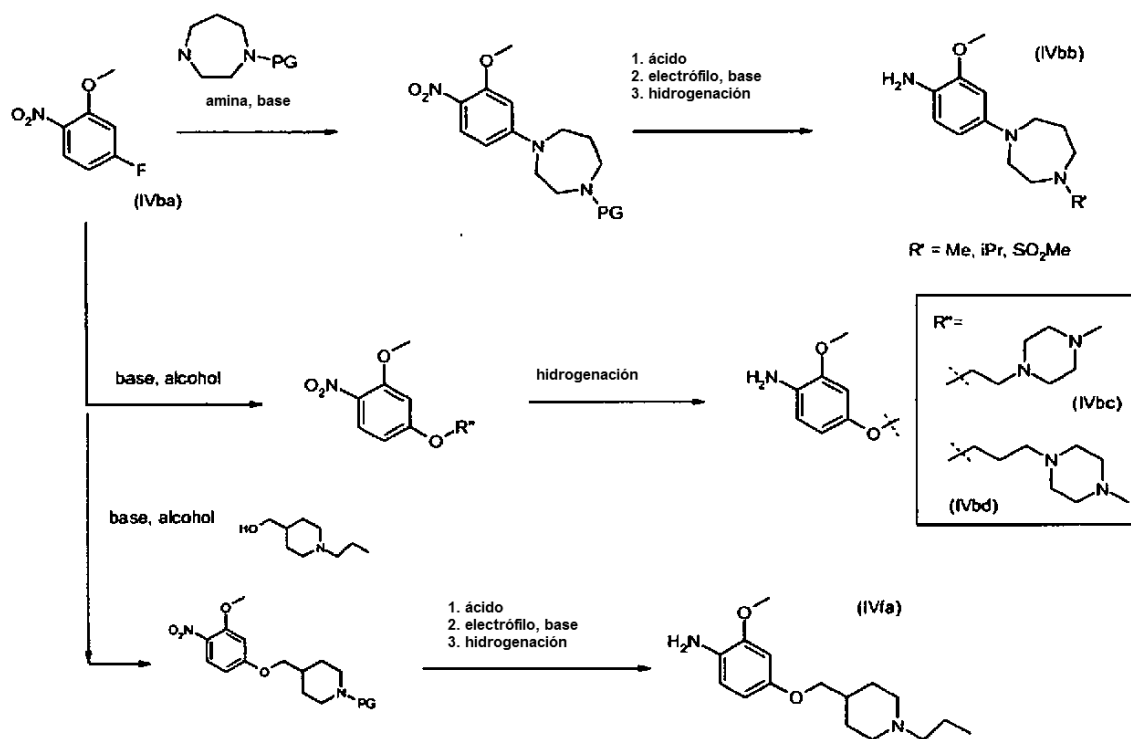


Como se muestra en el Esquema 5, pueden generarse colas de 4-piperazina 2-metoxi nitrobenzenceno mediante acoplamiento de Buchwald/Hartwig con, por ejemplo, Pd₂(dba)₃, xantphos, dioxano y CsCO₃, (véase Yin, Jingjun & Buchwald, Stephen. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043-6048) de una piperazina funcionalizada, por ejemplo PG = Me, iPr, Boc, etc., con un haluro aromático. La cola puede reducirse selectivamente con nitro para proporcionar una anilina **IVf** directamente funcionalizada en donde el grupo protector (PG) permanece como un sustituyente de la cola.

Como alternativa, el grupo protector (PG) puede retirarse de la piperazina con un ácido y un disolvente, por ejemplo TFA/CH₂Cl₂, para formar el compuesto XIII. El compuesto XIII puede alquilarse y después reducirse exhaustivamente con nitro para formar una cola de anilina IVg. Como alternativa, el compuesto XIII puede acilarse con un agente de acilación, por ejemplo Ac₂O, una base, por ejemplo Et₃N y un disolvente, por ejemplo CH₂Cl₂, y después reducirse exhaustivamente con nitro para formar la cola de anilina IVh.

Esquema 5a

Esquema 5a: Homopiperazina y colas o-engarzadas

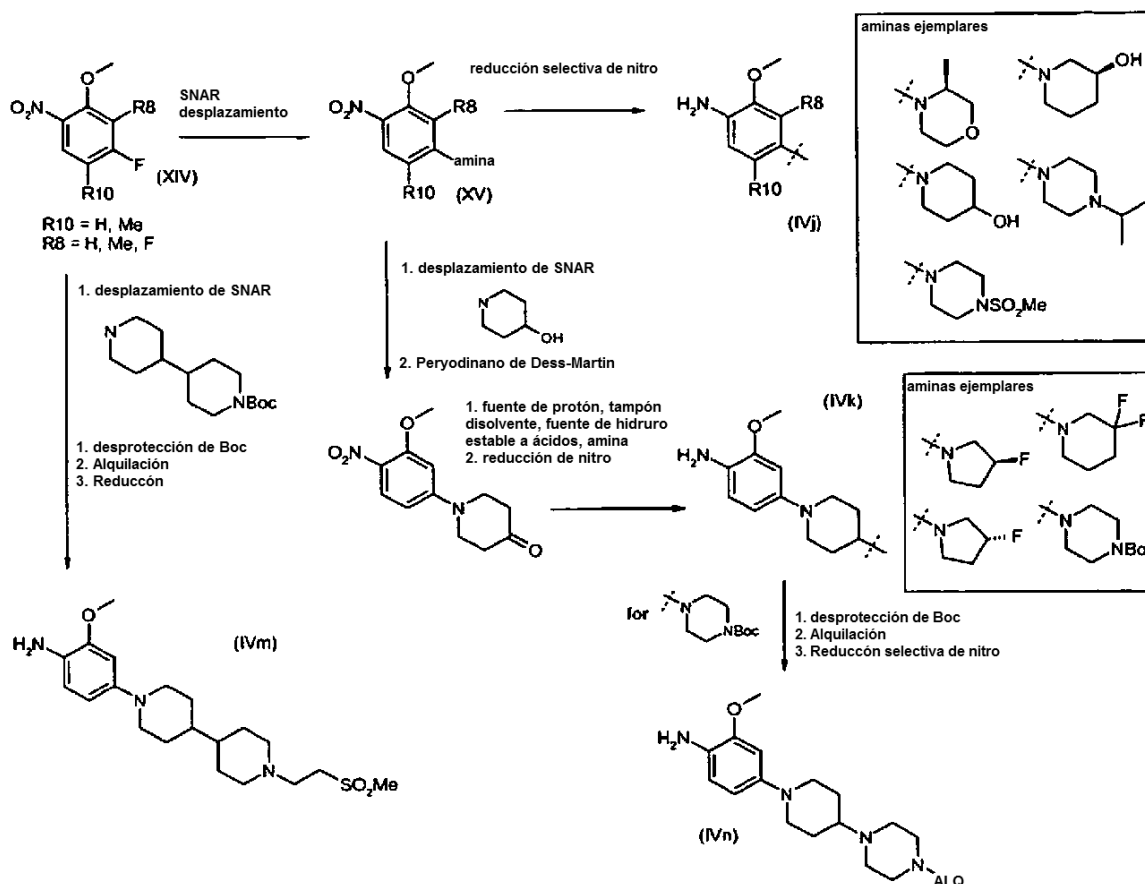


5 Como se muestra en el esquema 5a, pueden generarse colas de 4-homopiperazina 2-metoxi nitrobenzono acoplado un haluro aromático (IVba) con una homopiperazina funcionalizada, por ejemplo PG = Boc, en condiciones básicas, por ejemplo $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMSO}$, para formar un intermedio que se desprotege con un ácido, por ejemplo TFA/ CH_2Cl_2 , se hace reaccionar con un electrófilo, por ejemplo MeI, *i*PrI, ClSO_2Me , en condiciones básicas, por ejemplo K_2CO_3 o DIPEA, y posteriormente se hidrogena para formar el compuesto IVbb.

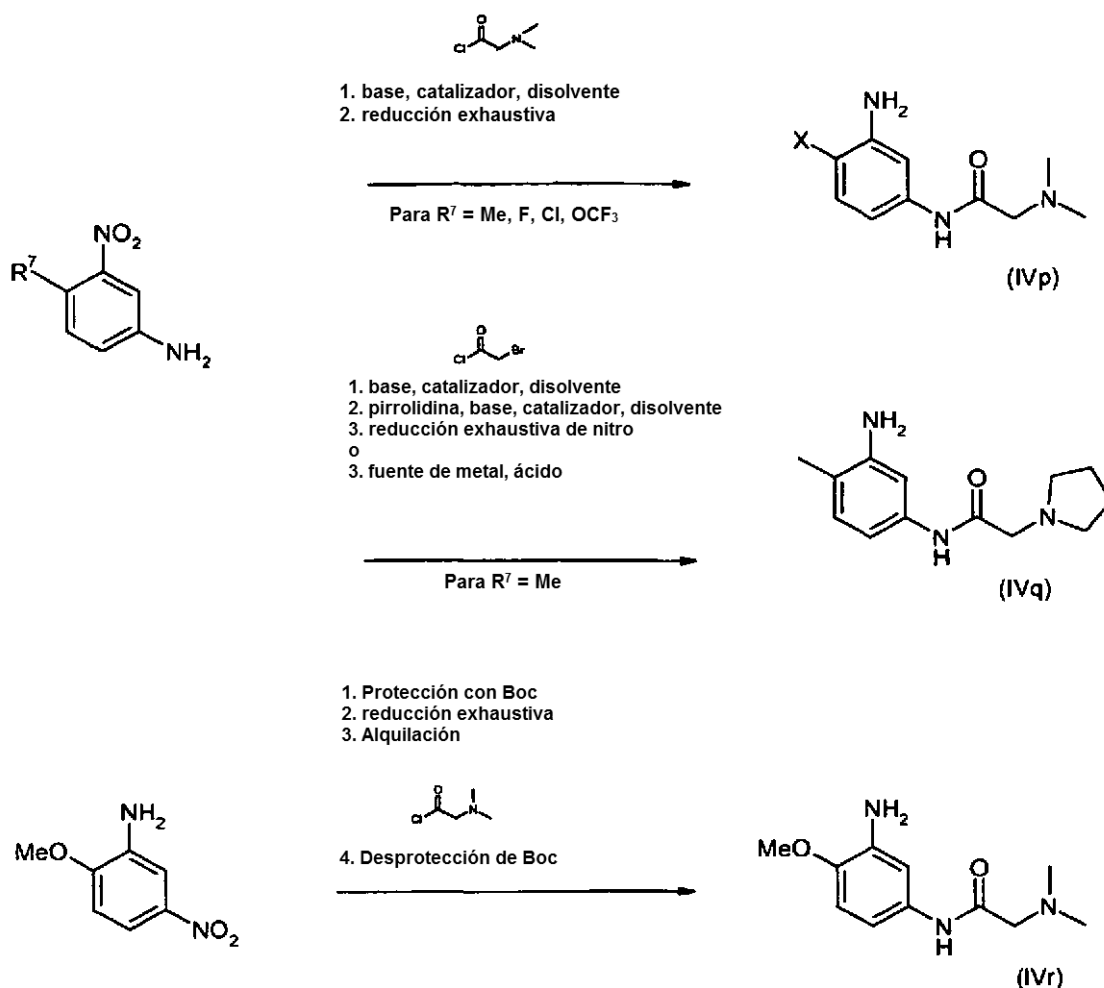
Pueden prepararse 2-metoxi-4-alcoxi anilinas por reacción de (IVba) aromático con un alcohol, por ejemplo HO- R'' en donde R'' es como se muestra, en condiciones básicas, por ejemplo $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMSO}$, seguido de hidrogenación, por ejemplo, H_2 y Pd/C, para proporcionar los compuestos IVbc y IVbd.

10 De forma análoga, la reacción de (IVba) con (1-propil-4-piperidinil)metanol, seguido de posterior desprotección con un ácido, por ejemplo TFA, alquilación, por ejemplo yoduro de propilo y reducción de nitró dio la anilina (IVfa).

Esquema 6



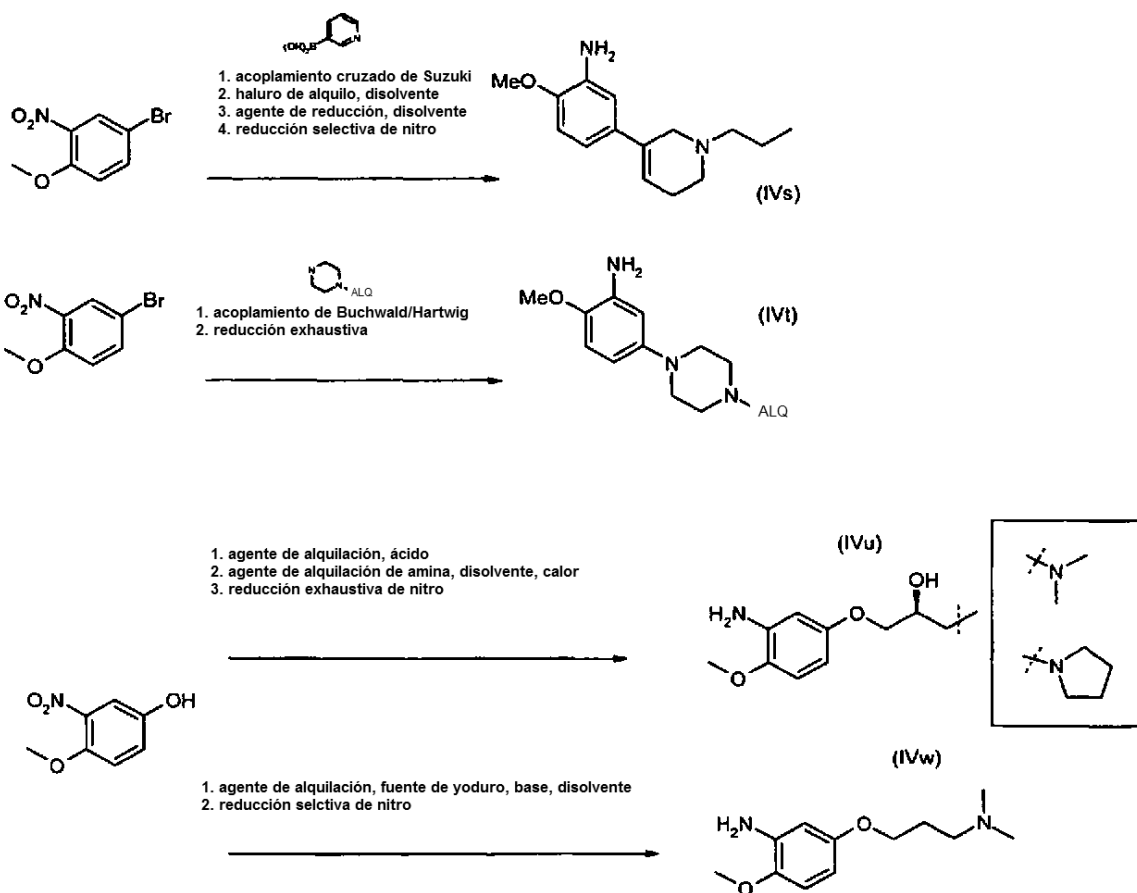
- Como se muestra en el esquema 6, pueden prepararse 4-piperidinil 2-metoxi nitrobenzenos mediante desplazamiento directo de 4-fluoro nitrobenzenos (XIV) (disponibles en el mercado, por ejemplo, $R^8=F$, $R^{10}=H$ de Aldrich; o compuestos de la bibliografía, por ejemplo, $R^8=R^{10}=H$ como se muestra en Bolton, et al., Nucleophilic displacement in polyhaloaromatic compounds, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry* (1972-1999) (1978),(2), 141-4; o $R^8=H$, $R^{10}=Me$ como se muestra Van Zandt, et al., Design y synthesis of highly potent and selective (2-arylcarbamoil-fenoxi)-acético acid inhibitors of aldose reductase for treatment of chronic diabetic complications, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2004), 12(21), 5661-5675). El 4-piperidinil 2-metoxi nitrobenzeno puede someterse a desplazamiento de SNAR (reacción con un nucleófilo de amina, una base, por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente polar, por ejemplo DMSO) para proporcionar el intermedio aminado XV y posterior reducción selectiva de nitro para obtener las colas de anilina IVj. Como alternativa, el desplazamiento con 4-piperidinol y la oxidación con el Peryodinano de Dess-Martin (véase Tohma, Hirofumi & Kita, Yasuyuki. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 111-124) dan la piperidinona funcionalizada correspondiente, que puede someterse a aminación reductora con una fuente de protones, por ejemplo AcOH, tampón, por ejemplo Et_3N , un disolvente, por ejemplo $ClCH_2CH_2Cl$, una fuente de hidruro estable a ácidos, por ejemplo $Na(OAc)_3BH$, y una amina primaria o secundaria para dar las 4-piperidinil 2-metoxi anilinas bicíclicas IVk, después de reducción de nitro, en donde la amina proporciona el sustituyente del anillo de piperidina. Cuando la amina es una piperazina protegida con Boc, la piperazina del compuesto IVk puede alquilarse mediante las etapas de desprotección de Boc, alquilación y reducción selectiva de nitro, como se ha descrito anteriormente, para producir la cola de anilina IVn.
- Como alternativa, pueden prepararse 4-fluoro nitrobenzenos (XIV) para preparar los compuestos de (IVm) mediante desplazamiento de SNAR usando uno protegido con Boc, seguido de desprotección de Boc, seguido de alquilación con un agente de alquilación, por ejemplo, etilen metil sulfona, una base, por ejemplo Et_3N , un disolvente, por ejemplo CH_2Cl_2 , seguido de reducción selectiva de nitro.

Esquema 7

5 Como se muestra en el Esquema 7, pueden acilarse 3-amino nitrobenzenos disponibles en el mercado (por ejemplo R⁷=Me de Alpha Aesar, Ward Hill, MA, R⁷=F de 3B Medical Systems, Libertyville, IL, R⁷=Aldrich, R⁷=OCF₃ de Matrix Scientific, Columbia, SC) con un agente de acilación, por ejemplo cloruro de *N,N*-dimetilglicol en presencia de una base, por ejemplo Et₃N, un catalizador, por ejemplo DMAP, y un disolvente, por ejemplo CH₂Cl₂. La posterior reducción exhaustiva del nitro da las 3-aminoacil anilinas funcionalizadas correspondientes IVp. Si se usa cloruro de α -bromo-acetilo en lugar de cloruro de *N,N*-dimetilglicilo, la inmovilización de la α -bromo-acilamina intermedia con un nucleófilo adecuado (pirrolidina en el ejemplo anterior) con una base, por ejemplo K₂CO₃, un catalizador KI y un disolvente, por ejemplo MeCN, y posterior reducción exhaustiva, proporciona 3-aminoacilaminas funcionalizadas IVq adicionales. Como alternativa, el compuesto puede someterse reducción por transferencia de electrones después de la inmovilización con un metal, por ejemplo SnCl₂, y un ácido, por ejemplo AcOH.

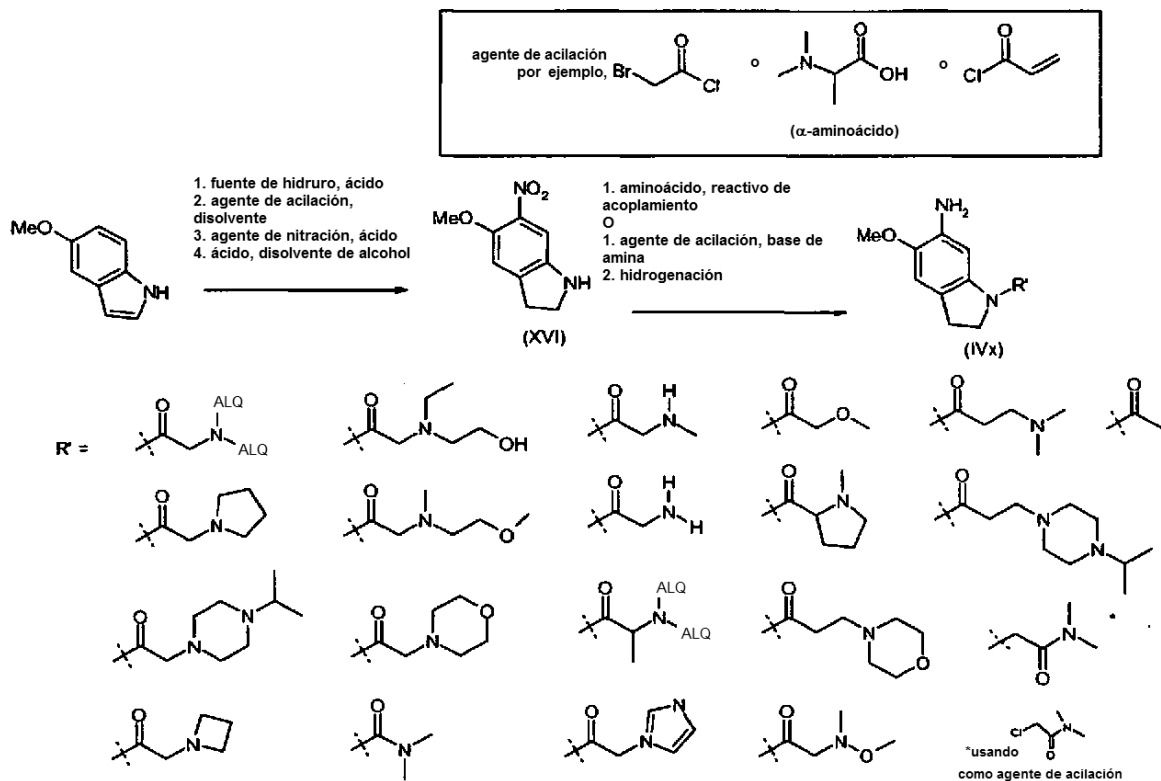
15 Como alternativa, pueden prepararse directamente 2-metoxi-5-acilanilinas IVr a partir de 2-metoxi-5-nitro anilina disponible en el mercado, Aldrich. El NH₂ de la anilina se protege en primer lugar con un agente de protección, por ejemplo Boc₂O, un disolvente, por ejemplo THF, y una base, por ejemplo Et₃N, después reducirse exhaustivamente, después acilarse con cloruro de *N,N*-dimetilglicilo (véase acilación de IVp) y después desprotegerse con un ácido, por ejemplo TFA, y un disolvente, por ejemplo CH₂Cl₂.

Esquema 8



- 5 Como se muestra en el esquema 8, se generaron 5-piperidinil 2-metoxi anilinas IVs a partir de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (véase esquema 4) con 5-bromo-2-metoxi nitrobenzénico (3B Medical Systems, Libertyville, IL), después alquilación con un haluro de alquilo, por ejemplo 1-propano, con un disolvente, por ejemplo pinacolona, después reducción con un agente de reducción, por ejemplo Na(CN)BH₃ y un ácido, por ejemplo HCl con un disolvente, por ejemplo MeOH, después reducción selectiva de nitro o reducción por transferencia de electrones (véase esquema 7, reducción por transferencia de electrones de IVq). Se generaron 5-piperazinil 2-metoxi anilinas IVt a partir de acoplamiento de Buchwald/Hartwig (véase esquema 5) con 5-bromo-2-metoxi nitrobenzénico, después reducción selectiva de nitro.
- 10 Como alternativa, pueden prepararse 5-alcoxi 2-metoxi anilinas (IVu) por alquilación directa de 3-nitro, 4-metoxifenol (CiventChem, Research Triangle Park, NC) con un agente de alquilación, por ejemplo (S)-(+)-Glicigil-3-nitrobenzenosulfonato, y un ácido de Lewis, por ejemplo LiCl, seguido de alquilación con un agente de alquilación de amina y un disolvente, por ejemplo isopropanol, con calor, por ejemplo microondas a 140 °C. El producto se somete a reducción selectiva de nitro para proporcionar la cola de anilina IVu. Como alternativa, el 3-nitro,4-metoxi fenol puede alquilarse con un agente de alquilación, por ejemplo dimetilaminopropilcloruro HCl, una fuente de yoduro, por ejemplo TBAI, una base, por ejemplo K₂CO₃ y un disolvente, por ejemplo MeCN, seguido de reducción selectiva de nitro para proporcionar la cola de anilina IVw.
- 15

Esquema 9

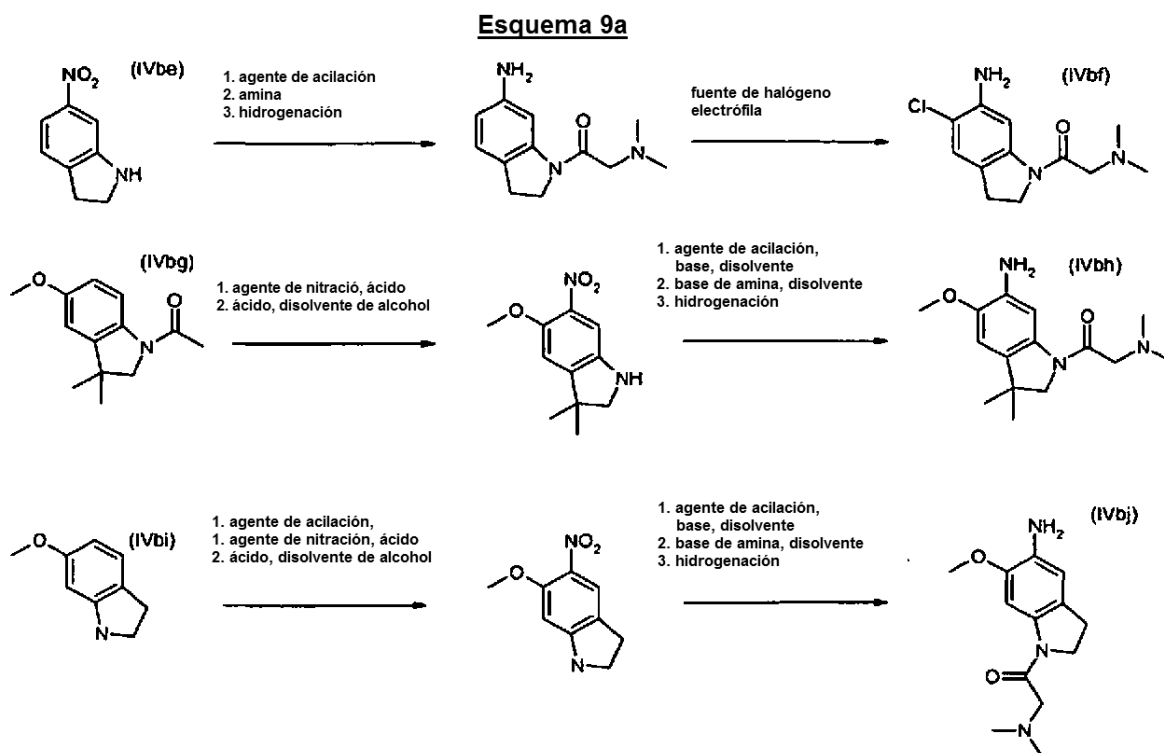


Como se muestra en el esquema 9, pueden prepararse colas de indano bicíclico usando 5-metoxi indol (Aldrich) como un material de partida. El 5-metoxi indol se reduce en primer lugar usando una fuente de hidruro, por ejemplo Na(CN)BH₃, y un ácido, por ejemplo AcOH, después se protege con un agente de acilación, por ejemplo Ac₂O, en un disolvente, por ejemplo AcOH, opcionalmente con una base. La protección permite la posterior nitración selectiva con un agente de nitración, por ejemplo HNO₃, y un ácido, por ejemplo Ac₂O, seguido de desprotección con un ácido, por ejemplo HCl en un disolvente, por ejemplo MeOH, para proporcionar el intermedio XVI.

5

El Intermedio XVI se somete a una acilación posterior con un agente de acilación, por ejemplo cloruro de α-bromoacetilo, cloruro de acrilóilo o un aminoácidos, con reactivos de acoplamiento, por ejemplo HATU, DMAP y una base, por ejemplo PS-DIPEA, y un disolvente, por ejemplo THF. El agente de acilación puede hacerse reaccionar con una base de amina adecuada, por ejemplo Me₂NH (con un disolvente, por ejemplo THF), y después el producto se reduce (véase reducción de IVa, esquema 4) para proporcionar las colas de anilino indolina IVx.

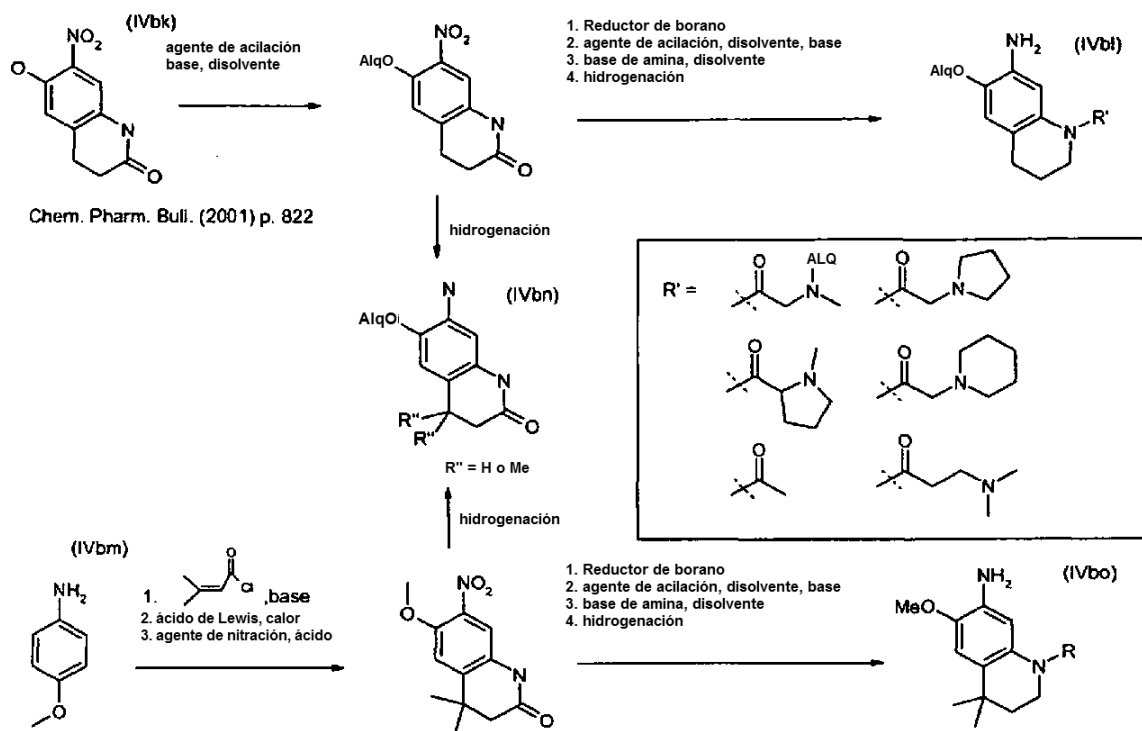
10



5 Como se muestra en el esquema 9a, pueden prepararse colas adicionales de indolina mediante esquemas alternativos. Se prepara fácilmente cloro anilina (IVbf) mediante acilación de 6-nitro indolina con un agente de acilación, por ejemplo cloruro α -bromoacetilo, posterior desplazamiento con una amina base y reducción de nitro (hidrogenación). La reacción posterior con una fuente de halógeno electrófila, por ejemplo NCS, proporciona (IVbf).

De forma análoga, se produce anilina (IVbh) mediante nitración y desprotección de la amida (IVbg) (véase Publicación de Patente Internacional WO 2001023374), acilación, por ejemplo cloruro de α -bromoacetilo, posterior desplazamiento con una base de amina y reducción de nitro para proporcionar (IVbh). (IVbj) se prepara a partir de (IVbi) de manera análoga a la de (IVbh) a partir de (IVbg).

Esquema 9b



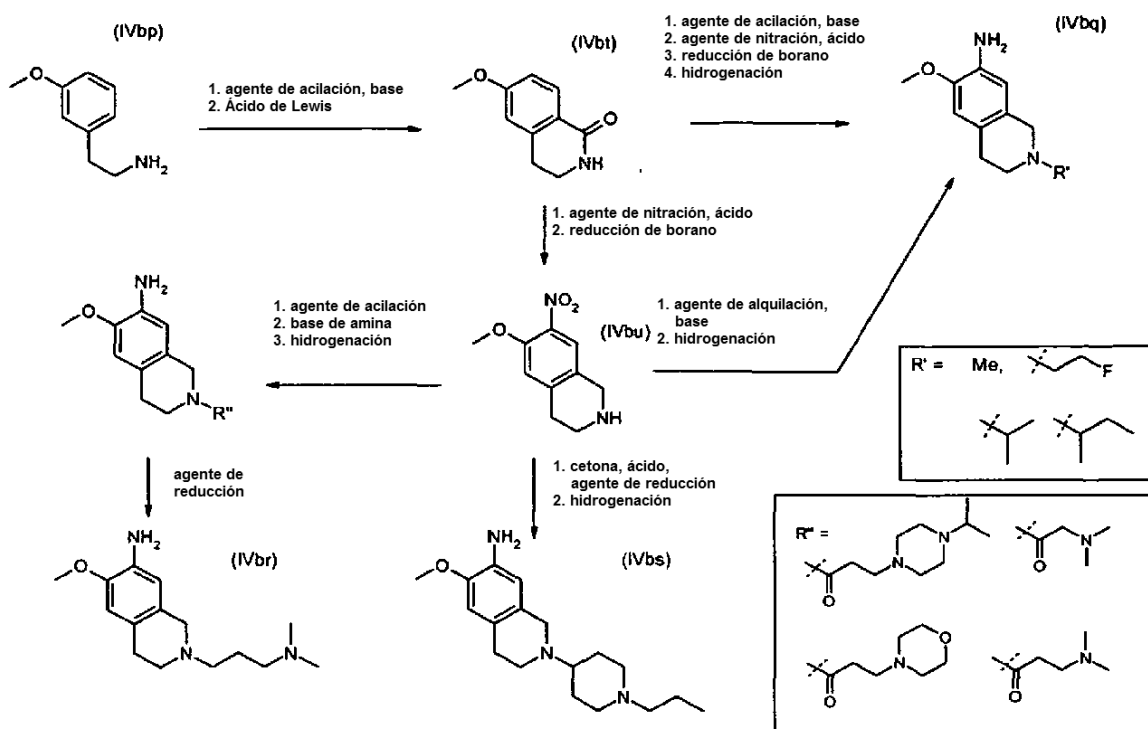
Como se muestra en el esquema 9b, pueden prepararse colas de tetrahydroquinolina como se indica a continuación.

5 El Intermedio (IVbk), preparado de acuerdo con Chem. Pharm. Bull. (2001) p. 822, puede alquilarse con un agente de alquilación y una base, por ejemplo MeI y K₂CO₃, después reducirse con amida, por ejemplo borano, tratarse con un agente de acilación, por ejemplo cloruro de α-cloroacetilo, una base de amina, por ejemplo dimetilamina, y reducirse con nitro para proporcionar (IVbl).

10 El Intermedio (IVbm), 4-anisidina fácilmente disponible, puede acilarse con cloruro de 3,3-dimetilacrililo y una base, por ejemplo K₂CO₃, calentarse con un ácido de Lewis, por ejemplo AlCl₃, y un disolvente, por ejemplo cloruro de metileno, seguido de nitración con un reactivo oxidativo, por ejemplo NaNO₂, en un ácido, por ejemplo TFA. La reducción de amida posterior, por ejemplo borano, seguido de tratamiento con un agente de acilación, por ejemplo cloruro de α-bromoacetilo, el desplazamiento con una base de amina, por ejemplo dimetilamina y la reducción de nitro proporciona (IVbo).

La nitroreducción de intermedios de amida mostrada en el esquema 9b proporciona el intermedio (IVbn).

Esquema 9c



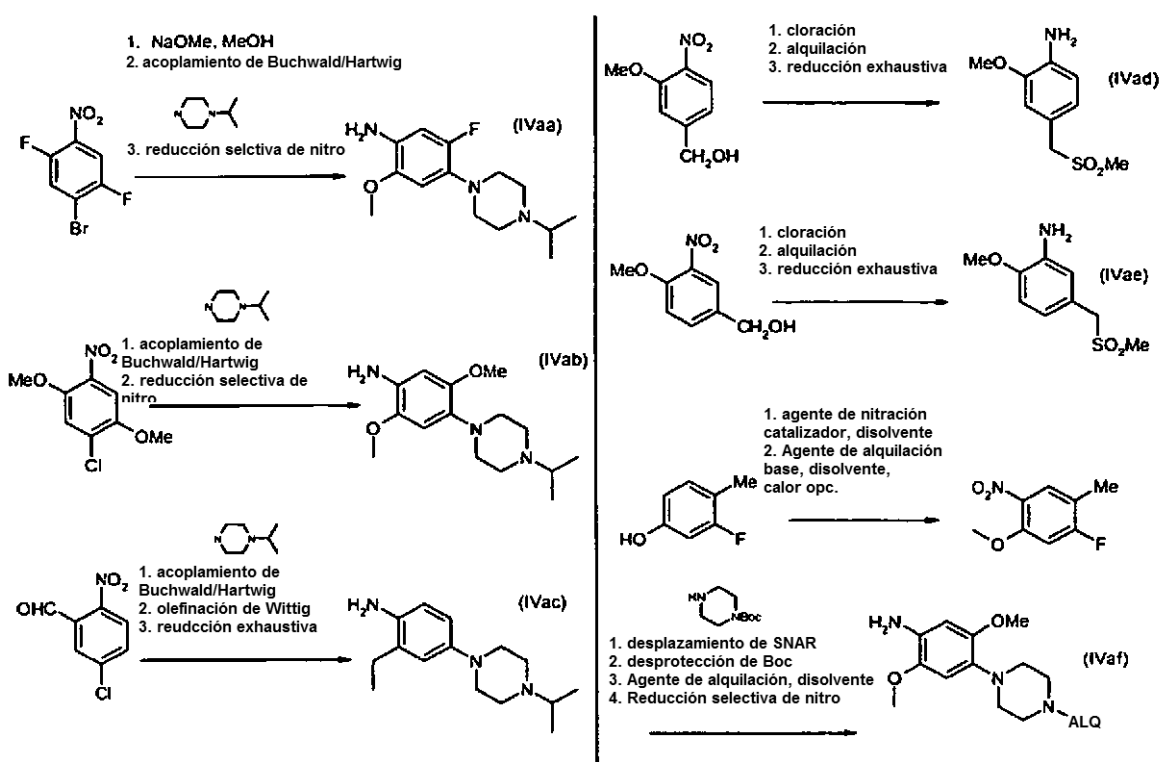
Como se muestra en el esquema 9c, pueden prepararse colas de tetrahidroisoquinolina como se indica a continuación.

5 El intermedio (IVbp) puede acilarse con, por ejemplo cloroformiato de etilo, calentarse con un ácido, por ejemplo ácido polifosfórico, para proporcionar el intermedio (IVbt). Posteriormente, (IVbt) puede alquilarse, por ejemplo MeI, NaH, nitrarse, por ejemplo HNO₃ en un ácido, reducirse con amida, por ejemplo borano, seguido de reducción de nitro, por ejemplo H₂, Pd/C, para proporcionar (IVbq). Como alternativa, (IVbq) puede proporcionarse a partir de (IVbt) mediante (IVbu) por nitración y reducción de amida antes de alquilación y reducción de nitro.

10 (IVbs) puede prepararse a partir de (IVbu) mediante aminación reductora, por ejemplo cetona y NaCNBH₃, y reducción de nitro, por ejemplo H₂, Pd/C.

(IVbr) puede prepararse a partir de (IVbu) mediante acilación, por ejemplo cloruro de acilo, tratamiento con una base de amina, por ejemplo dimetilamina, y calentamiento, seguido de reducción de nitro, por ejemplo H₂, Pd/C, y reducción de amida, por ejemplo LiAlH₄.

Esquema 10

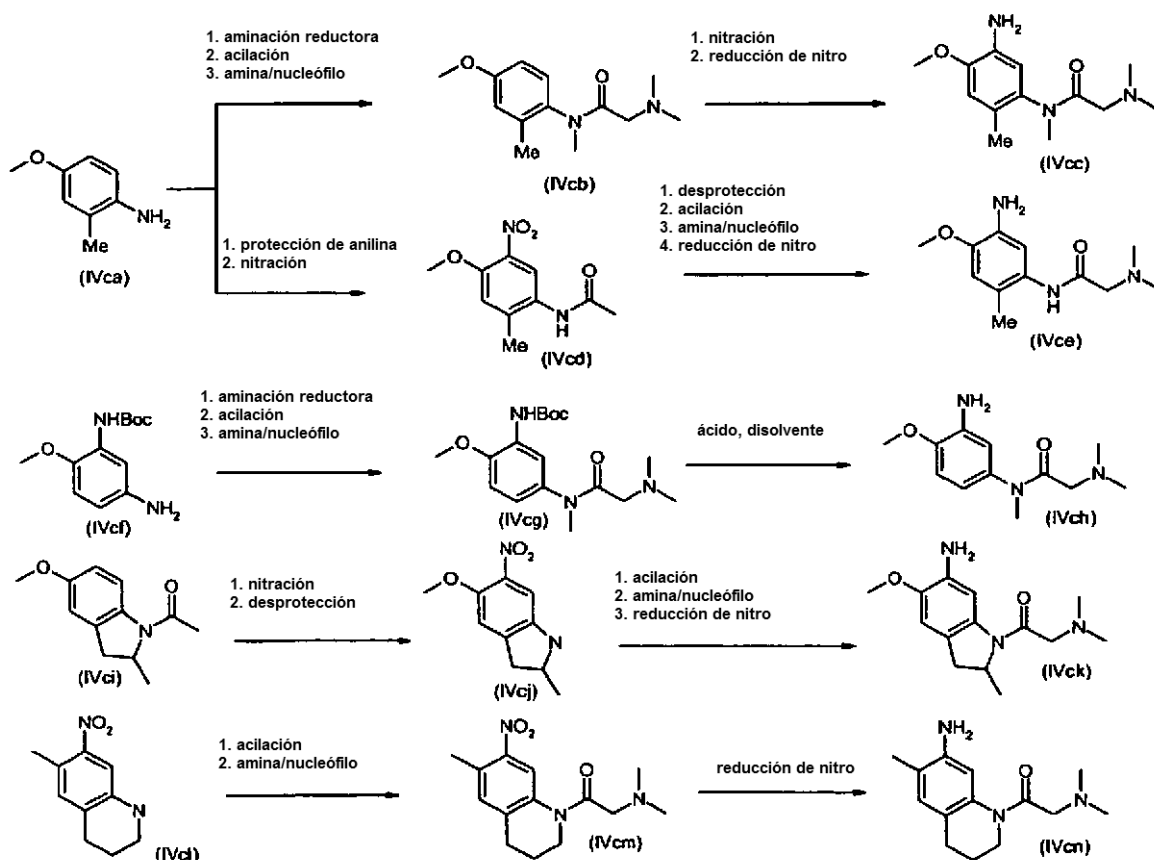


Como se muestra en el esquema 10, pueden prepararse una diversidad de 4-piperazinilanilinas usando procedimientos químicos convencionales y materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, las colas IVaa y IVab pueden prepararse a partir de 2,5-difluoro-4-bromo nitrobenzenceno y 2,5-dimetoxi-4-cloro-nitrobenzenceno (Alpha Aesar, Ward Hill, MA y ABCR GmbH & Co., Germany, respectivamente) por tratamiento con metóxido sódico (únicamente para el compuesto IVaa) y acoplamiento de Buchwald/Hartwig (véase esquema 8) con isopropil piperazina, seguido de reducción selectiva de nitro (véase reducción de IVa, esquema 4) para proporcionar las colas IVaa y IVab. La cola IVac puede prepararse a partir de 2-nitro-5-cloro-benzaldehído (Aldrich), usando acoplamiento de Buchwald/Hartwig con isopropil piperazina como con IVaa y IVab, seguido de olefinación de Wittig (véase Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory. Tietze, Lutz-Friedjan y Eicher, Theophil. 1989, University Science Books, Mill Valley, CA.) con una sal fosfonio, por ejemplo MePPh₃Br, y una base, por ejemplo nBuLi, seguido de hidrogenación (véase hidrogenación de IVb, esquema 4).

Las colas IVad y IVae que contienen sulfona pueden prepararse fácilmente a partir de alcohol 3-metoxi-4-nitro-bencílico y alcohol 3-nitro-4-metoxi-bencílico, respectivamente (ambos de Aldrich), mediante cloración (con, por ejemplo PPh₃ZnCS), seguido de desplazamiento del cloruro de bencilo obtenido con metil sulfona (con, por ejemplo, MeSO₂Na/EtOH), y reducción de nitro (véase reducción de IVb, esquema 4).

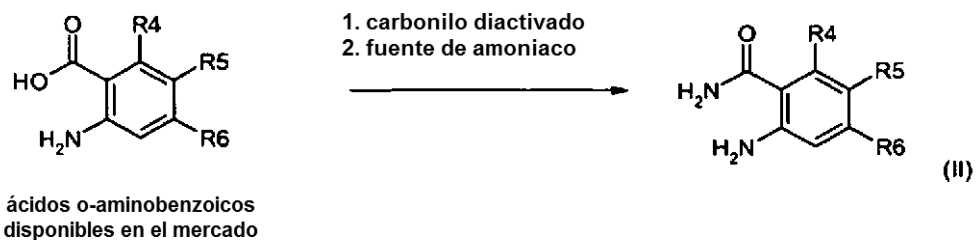
La cola de anilina (IVaf) se preparó a partir de 2-metil-5-hidroxi-fluoro-benzenceno por nitración, por ejemplo HNO₃, un catalizador, por ejemplo TBAI, y un disolvente, por ejemplo ClCH₂CH₂Cl, seguido de alquilación fenólica con un agente de alquilación, por ejemplo MeI, una base, por ejemplo K₂CO₃, un disolvente, por ejemplo DMF, con calor, por ejemplo 80 °C. El intermedio se somete a desplazamiento de SNAR (véase esquema 6) usando piperizina protegida con Boc, seguido de desprotección de Boc (véase esquema 6), seguido de alquilación con un agente de alquilación, por ejemplo CH₂CHSO₂Me, y un disolvente, por ejemplo Et₃N, seguido de reducción selectiva de nitro, para proporcionar IVaf.

Esquema 10b



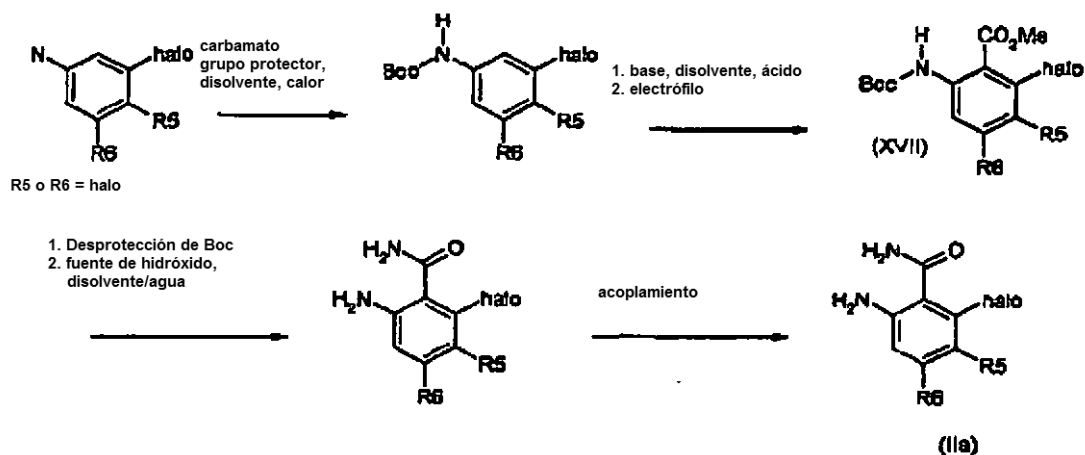
Pueden prepararse anilinas adicionales como se ilustra en el Esquema 10b. La anilina (IVca) puede someterse a condiciones de aminación reductora (por ejemplo, formaldehído, metóxido sódico, borohidruro sódico), seguido de acilación con un agente de acilación y una base (por ejemplo, cloruro de α -bromo-acetilo y diisopropiletilamina), seguido de exposición a una amina y otro nucleófilo (por ejemplo, dimetilamina) para proporcionar (IVcb). La nitración de (IVcb) con un agente de nitración y un ácido (por ejemplo, nitrito sódico/TFA), seguido de reducción de nitro con un agente reductor (por ejemplo, Pd/C y gas de hidrógeno) proporciona la anilina (IVcc). De forma análoga, puede protegerse (IVca) (por ejemplo, con un grupo acilo) y posteriormente exponerse a condiciones de nitración como se ha descrito anteriormente para (IVcb) para dar (IVcd). La desprotección posterior (por ejemplo, desacilación con un ácido/disolvente alcohólico), realización con un agente de acilación y una base (por ejemplo, cloruro de α -bromo-acetilo y diisopropiletilamina), el tratamiento con una amina u otro nucleófilo (por ejemplo dimetilamina) y la reducción de nitro (por ejemplo, Pd/C y gas de hidrógeno) proporciona (IVce). Una diamina protegida ortogonalmente (por ejemplo, (IVcf)) puede someterse a condiciones de aminación reductora (por ejemplo, formaldehído, metóxido sódico, borohidruro sódico), seguido de acilación con un agente de acilación y una base (por ejemplo, cloruro de α -bromo-acetilo y diisopropiletilamina), seguido de exposición a una amina u otro nucleófilo (por ejemplo, dimetilamina) para proporcionar (IVcg). La retirada del grupo protector BOC con ácido (es decir HCl o TFA) proporciona (IVch).

La exposición de (IVci) (véase Arp, Forrest O.; Fu, Gregory C. Kinetic Resolutions of Indolines by a Nonenzymatic Acylation Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* (2006), 128(44), 14264-14265.) a condiciones de nitración (por ejemplo, nitrato sódico y TFA), seguido de desprotección del grupo acilo con un ácido (por ejemplo, HCl) proporciona (IVcj). El avance de (IVcj) y (IVcl) (véase: Achvlediani, R.; Natsvlishvili, M.; Baberkina, E.; Khachidze, M.; Abesadze, I.; Suvorov, N. Synthesis of 1 H-pyrrolo[3,2-g]- y 1H-pyrrolo[2,3-g]quinoline. *Izvestiya Akademii Nauk Gruzii, Seriya Khimicheskaya* (1996), 22(1-4), 43-47.) a través de una secuencia de reacción similar a la descrita anteriormente (por ejemplo, acilación con cloruro de α -bromo acetilo, el desplazamiento con una amina u otro nucleófilo y reducción de nitro) proporciona las anilinas (IVck) y (IVcn).

Esquema 11

Como se muestra en el esquema 11, las cabezas de O-amino carboxamida II pueden prepararse por tratamiento de los ácidos o-amino benzoicos correspondientes disponibles en el mercado con un carbonilo diactivado, por ejemplo fosgeno, y posterior apertura del anhídrido isatoico generado *in situ* con una fuente de amoniaco, por ejemplo, hidróxido de amonio.

5

Esquema 12

Como se muestra en el esquema 12, pueden prepararse cabezas a partir de anilinas di-halogenadas disponibles en el mercado (por ejemplo, 3-cloro-5-fluoro-anilina de Apollo Scientific, UK; 3-4-difluoro anilina de ABCR GmbH & Co., Germany). Nota, este esquema es aplicable para cabezas en las que el sustituyente R4 no es H. Como se muestra, el grupo amina se protege en primer lugar con un grupo protector de carbamato, por ejemplo Boc₂O, en un disolvente, por ejemplo THF, con calor, por ejemplo 80 °C, y después se desprotona con una base de alquilitio fuerte, por ejemplo tBuLi, en un disolvente etéreo, por ejemplo THF, a temperatura reducida, por ejemplo -80 °C, con posterior inmovilización con un electrófilo, por ejemplo MeCO₂Cl para proporcionar un éster metílico (XVII). El éster metílico XVII se desprotege de Boc con un ácido y un disolvente, por ejemplo TFA/CH₂Cl₂, y se hidroliza con una fuente de hidróxido, por ejemplo LiOH, en un disolvente con agua, por ejemplo THF/H₂O. La conversión de la amida en el ácido (IIa) se realiza usando un procedimiento de acoplamiento convencional con, por ejemplo, NH₃, EDCI y dioxano.

Ejemplos

Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los que se usan en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. Se usan generalmente abreviaturas convencionales de una sola letra o de tres letras para designar residuos aminoacídicos comunes, que se asume que están en la configuración L, a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos, esquemas, informes biológicos y a lo largo de la memoria descriptiva:

APC (Alofocianina)	M (molar);
ATP (adenosin trifosfato)	MeOH (metanol);
Ac (acetilo)	mg (miligramos)
atm (atmósfera)	MgCl ₂ , cloruro de magnesio
BSA (albúmina de suero bovino)	MHz (megahertzio)
CHAPS	min (minutos)
(3-[3-colamidopropil]dimetilammonio]-1-propanosulfonato)	ml (mililitros)
	mM (milimolar)
DIPEA(diisopropiletilamina)	mmol (milimoles)
DMSO (dimetilsulfóxido)	mol (moles);
DTT (Ditiotreitól)	pf (punto de fusión);
EDTA (ácido etilendiamintetraacético)	NaCl, cloruro sódico
Eu (europio)	NCBI, Centro Nacional de Biotecnología
g (gramos)	Información
GST (Glutaciona S-transferasa)	nM, nanomolar
h (horas);	OTF (trifluorometanosulfonato)
HEPES (ácido N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-2-etanosulfónico)	psi (libras por pulgada cuadrada);
	RP (fase inversa);
hIGF1R o IGF-1R (quinasa receptora del factor de crecimiento 1 similar a insulina humana)	ta (temperatura ambiente);
	SEM (2-trimetilsilil(etoximetilo)
hIR (cinasa receptora de insulina humana)	TBAI (yoduro de tetrabutilamonio);
HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento/presión)	TFA (ácido trifluoroacético);
	TFE (trifluoroetanol)
Hz (Hertzio);	THF (tetrahidrofurano);
i-PrOH (isopropanol);	TLC (cromatografía de capa fina);
i.v. (intravenoso);	T _r (tiempo de retención);
l (litros);	μl (microlitros);
	μM, micromolar

A menos que se indique lo contrario, se obtuvieron reactivos y disolventes de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados).

- 5 A lo largo de la memoria descriptiva, se describen síntesis multietapa con respecto a diversos compuestos intermedios y de ejemplo. En general, todas, excepto la primera etapa de cada síntesis multietapa, se refieren a un compuesto producto de una etapa anterior. A menos que se indique lo contrario, dicha referencia se entiende como referencia al compuesto en general, aunque no necesariamente a la muestra real de producto que se produce en la realización de la etapa anterior.
- 10 Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) sobre placas prerrecubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄. Se efectuó la detección por exposición a luz UV (254 nm). Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida y de enjuague usando Gel de Sílice 60. Se realizaron HPLC preparativa de fase inversa y analítica usando columnas C18 y gradientes de acetonitrilo:agua con TFA a 0,05% como modificador.
- 15 La pureza del compuesto y la caracterización se determinaron por RMN¹H, cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), análisis de combustión (elemental), HPLC y punto de fusión. Típicamente, se encontró que los compuestos de la fórmula general I tenían purezas de >90%.
- 20 Se registraron espectros de RMN ¹H en instrumentos Varian INOVA-300, Varian INOVA-400 y Bruker AV400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades de δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzio (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) o a (ancho).
- Se obtuvieron espectros de masas de baja resolución en instrumentos Micromass ZQ, Micromass ZMD, Micromass QuattroMicro y Micromass GCT de Micromass Ltd., Altricham, UK, usando ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización ESI (ESI).

Se registraron datos espectrales de masas de alta resolución (HRMS) con instrumentos Micromass LCT y Micromass GCT.

Se realizaron análisis de combustión por Atlantic Microlab, Inc. (Norcross, Georgia).

Se registraron puntos de fusión en tubos capilares abiertos y están sin corregir.

- 5 Se determinaron diagramas de difracción de rayos X en polvo espolvoreando la muestra sobre una placa de nivel de fondo cero de sílice de un difractómetro X'Pert Pro de PAN-alytical usando los siguientes parámetros:

Fuente de Radiación: Cu $K\alpha$
 Tipo de exploración: Continua

Condiciones de funcionamiento:

Voltaje del tubo de rayos X: 40 kV
 Corriente del tubo de rayos X: 40 mA

Condiciones de exploración:

Intervalo de exploración: 2 - 40 grados dos-theta
 Tamaño de etapa: 0,017 grad. 2,theta/etapa
 Tiempo por etapa: 10 seg.

Centrifugador de muestra: 1 rotación/seg

Ópticas de haz incidente: Rendijas Soller de 0,04 radianes,
 Rendija de divergencia programable de 6 mm,
 Máscara de haz de 10 mm,
 Rendija antidispersión de 0,5 grados.

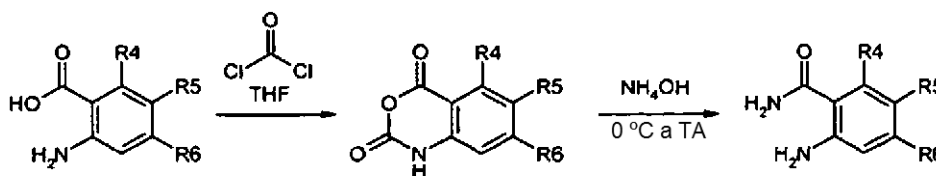
Ópticas del haz difractado: Conjunto de rendijas antidispersión programables de 6 mm (módulo X'celerator),
 Rendijas Soller de 0,04 radianes.

Detector: Philips X'celerator RTMS (Multi Banda en Tiempo Real)

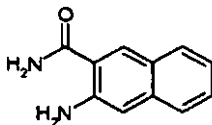
Software de adquisición de datos: X'Pert data collector v2.2b, PANalytical B.V, Países Bajos.

Software de análisis de datos: X'Pert data viewer v1.0c, PANalytical B.V, Países Bajos

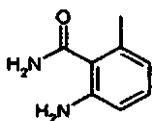
Protocolo General I: Síntesis de o-amino carboxamidas:



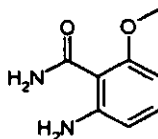
- 10 A una solución del ácido 2-amino benzoico en THF se le añadió lentamente fosgeno en forma de una solución a 20% en tolueno (1,1 equivalentes). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que los sólidos se habían disuelto por completo y después se enfrió a 0 °C. El matraz se equipó con un embudo de adición y se añadió cuidadosamente hidróxido de amonio en forma de una solución acuosa a 27% (10 equivalentes). Después de una hora, la fase orgánica se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y
- 15 cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la eliminación del disolvente residual dieron las amidas deseadas en forma de sólidos de color blanco con suficiente pureza para su uso en transformaciones químicas posteriores.

Intermedio A1: 3-amino-2-naftalenocarboxamida

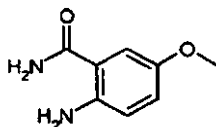
- 5 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 3-amino-2-naftalenocarboxílico (6,0 g, 32,1 mmol, 3B Medical Systems), se aisló 3-amino-2-naftalenocarboxamida en forma de un sólido de color blanco (4,45 g, Rendimiento de 74%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,24 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 8,00, 6,82, 1,10 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 8,28, 6,82, 1,19 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

Intermedio A2: 2-amino-6-metilbenzamida

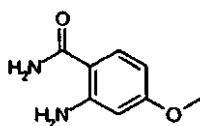
- 10 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (8,0 g, 53 mmol, Acros Organics), se aisló 2-amino-6-metil benzamida en forma de un sólido de color amarillo (1,05 g, rendimiento de 13%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,37 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

Intermedio A3: 2-amino-6-(metiloxi)benzamida

- 15 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-6-(metiloxi)benzoico (7,0 g, 42,4 mmol, Peakdale Screening Library), se 2-amino-6-(metiloxi)benzamida aisló en forma de un sólido de color blanco (3,20 g, Rendimiento de 46%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,72 (s, 3H), 6,14 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 8,24, 0,92 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,97 (t, *J* = 8,15 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

Intermedio A4: 2-amino-5-metiloxi)benzamida

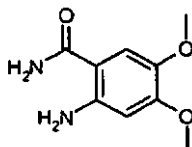
- 25 Se trató directamente 6-metoxi-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona (3,0 g, 16 mmol, Trans World Chemicals) con hidróxido de amonio acuoso a 27%. Después de una hora, la fase orgánica se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la eliminación del disolvente residual dio 2-amino-5-(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (1,42 g, Rendimiento de 53%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,63 (s, 3H), 6,07 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,97 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,79, 2,93 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

Intermedio A5: 2-amino-4-(metiloxi)benzamida

- 30 Usando el Protocolo General I anterior y partiendo de ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (4,55 g, 47,9 mmol, Carbocore), se aisló 2-amino-4-(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color amarillo (4,55 g, Rendimiento de 57%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,66 (s, 3H), 6,03 (dd, *J* = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H),

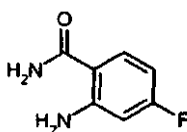
6,71 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H).

Intermedio A6: 2-amino-4,5-bis(metiloxi)benzamida



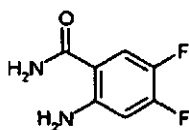
- 5 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-4,5-bis(metiloxi)benzoico (7,0 g, 36 mmol, Alfa Aesar), se aisló 2-amino-4,5-bis(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (3,75 g, Rendimiento de 54%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,62 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

Intermedio A7: 2-amino-4-fluorobenzamida



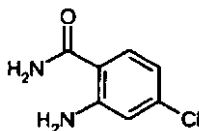
- 10 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (7,0 g, 45,2 mmol, Aldrich), se aisló 2-amino-4-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (5,86 g, Rendimiento de 84%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,25 (td, $J = 8,60, 2,56$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 11,89, 2,56$ Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,78, 6,77$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

Intermedio A8: 2-amino-4,5-difluorobenzamida



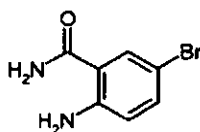
- 15 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (7,0 g, 40,5 mmol, Aldrich), se aisló 2-amino-4,5-difluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (4,70 g, Rendimiento de 67%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,62 (dd, $J = 13,36, 7,32$ Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 12,44, 9,15$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

Intermedio A9: 2-amino-4-clorobenzamida



- 25 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (7,0 g, 40,7 mmol, Alfa Aesar), se aisló 2-amino-4-clorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (5,10 g, Rendimiento de 73%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,46 (dd, $J = 8,42, 2,20$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

Intermedio A10: 2-amino-5-bromobenzamida

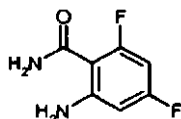


- 30 Usando el Protocolo General I y partiendo de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (11,0 g, 50,9 mmol, Alfa Aesar), se aisló 2-amino-5-bromobenzamida en forma de un sólido de color blanco (8,1 g, Rendimiento de 74%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,62 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,79, 2,38$ Hz, 1H), 7,66 (d,

$J = 2,20$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

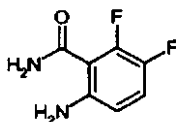
Protocolo Alternativo I: Síntesis de o-amino carboxamidas a partir de ácidos benzoicos

Intermedio A11: 2-amino-4,6-difluorobenzamida

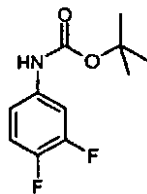


- 5 A una solución de ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico (4,0 g, 23,12 mmol, Butt Park Ltd.) en tetrahidrofurano (1,0 l) y *N,N*-dimetilacetamida (150 ml) se le añadieron EDCI·HCl (13,44 g, 70 mmol, Aldrich), HOBT (9,5 g, 70 mmol, Aldrich) y amoniaco en forma de una solución 0,5 M en dioxanos (460 ml, 230 mmol, Aldrich). La suspensión resultante se agitó durante 24 horas y después los sólidos se eliminaron por filtración a través de Celite. El filtrado se recogió para dar un residuo a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Acetato de etilo/Hexanos) para proporcionar 2-amino-4,6-difluorobenzamida analíticamente pura en forma de un sólido cristalino de color blanco (3,11 g, rendimiento de 78%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,21 -6,27 (m, 1H), 6,27 - 6,32 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

Intermedio A12: 6-amino-2,3-difluorobenzamida

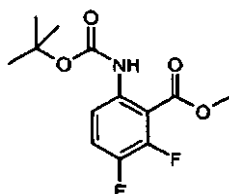


- 15 Etapa A/Intermedio A13: (3,4-difluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 20 A una solución de 3,4-difluoro anilina (10 g, 77,5 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió Boc₂O (20,3 g, 93 mmol, 1,2 equiv, Aldrich). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 2 días, momento en donde se añadió más cantidad de Boc₂O (20,3 g, 93 mmol, 1,2 equiv.) y la reacción resultante se mantuvo a 70 °C durante 2 días más. Después de 4 días de calentamiento, el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y el producto se recristalizó en hexanos para proporcionar (3,4-difluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo limpiamente, en forma de un sólido de color blanco (16,1 g, 70 mmol, rendimiento de 91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 6,42 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,02 (c, $J = 8,97$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H).

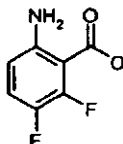
- 25 Etapa B/Intermedio A14: 6-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-2,3-difluorobenzoato de metilo



- 30 A una solución de (3,4-difluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (8,0 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a -78 °C se le añadió lentamente *t*BuLi en forma de una solución 1,7 M en pentano (46 ml, 78,60 mmol, 2,25 equiv., Aldrich). La solución de color amarillo brillante resultante se mantuvo a -78 °C durante 3 horas, momento en el que se añadió gota a gota cloruro de metilo (3,24 ml, 42 mmol, 1,20 equiv.). Después de 45 minutos, se añadió cloruro de amonio acuoso (100 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con salmuera, se recogió para dar un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (10 a 30% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 6-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-2,3-difluorobenzoato de metilo

en forma de un aceite amarillo pálido (5,8 g, 20,2 mmol, rendimiento de 58%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 3,94 (s, 3H), 7,21 -7,28 (m, 1H), 8,08 (ddd, *J* = 9,25, 4,12, 2,20 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H).

Etapa C/Intermedio A15: ácido 6-amino-2,3-difluorobenzoico

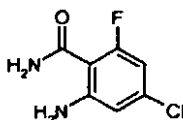


- 5 A una solución de 6-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-2,3-difluorobenzoato de metilo (5,5 g, 19,2 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml, Aldrich). La solución resultante se agitó durante una noche y después se concentró hasta un residuo oleoso a presión reducida. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y se añadieron agua (100 ml) e hidróxido de litio (2,3 g, 100 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó rápidamente durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se vertió en acetato de etilo y se añadió HCl 1,0
- 10 N hasta que el pH se ajustó a 7. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera y se recogió para dar un residuo a presión reducida, para proporcionar ácido 6-amino-2,3-difluorobenzoico (3,78 g, 22 mmol) de pureza suficiente para su uso directamente en la siguiente transformación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,51 (ddd, *J* = 9,35, 4,22, 2,20 Hz, 1H), 7,21 -7,31 (m, 1H), 8,71 (s, 1H).

Etapa D/Intermedio A12: 6-amino-2,3-difluorobenzamida

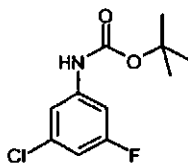
- 15 A una solución de ácido 2-amino-5,6-difluorobenzoico (3,78 g, 21,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió EDCI-HCl (8,5 g, 44,0 mmol, 2,0 equiv.), HOBT (5,9 g, 44 mmol, 2,0 equiv.) y amoníaco en forma de una solución 0,5 M en dioxanos (218 ml, 109 mmol, 5 equiv.). La suspensión resultante se agitó durante 24 horas y después los sólidos se eliminaron por filtración a través de Celite. El filtrado se recogió para dar un residuo a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar
- 20 un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Acetato de etilo/Hexanos) para proporcionar 2-amino-5,6-difluorobenzamida analíticamente pura, en forma de un sólido cristalino de color blanco (2,73 g, 15,8 mmol, Rendimiento de 72%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,78 (s, 2H), 6,45 (ddd, *J* = 9,16, 4,03, 1,83 Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 11,00 Hz, 2H).

Intermedio A16: 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzamida



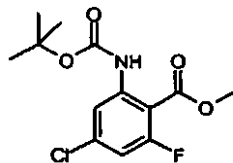
25

Etapa A/Intermedio A17: (3-cloro-5-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



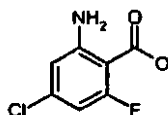
- 30 A una solución de 3-cloro-5-fluoro anilina (10 g, 69 mmol, Acros) en tetrahidrofurano se le añadió dicarboxilato de *tert*-butilo (23 g, 103 mmol). La reacción se mantuvo a reflujo durante seis días y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Etil acetato de 0 a 30%/Hexanos) pero el exceso de Boc₂O no pudo eliminarse. Las fracciones de la columna que contenían (3-cloro-5-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo se concentraron, se redisolviaron en cloruro de metileno y se agitaron con resina MP-Trisamina (35 g, Argonaut Technologies) durante una noche. La filtración y la concentración proporcionaron (3-cloro-5-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite transparente (9,8 g, rendimiento de 58%) de pureza
- 35 suficiente para su uso en la siguiente transformación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,52 (s, 9 H), 6,51 (s, 1H), 6,75 (dt, *J* = 8,43, 2,02 Hz, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H).

Etapa B/Intermedio A18: 4-cloro-2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-6-fluorobenzoato de metilo



5 A una solución de (3-cloro-5-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (7,34 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml, Aldrich) a -78°C se le añadió lentamente tBuLi en forma de una solución 1,7 M en pentano (46 ml, 78 mmol, 2,6 equiv.). La solución de color amarillo brillante resultante se mantuvo a -78°C durante 3 horas, momento en el que se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (3,02 ml, 39 mmol, Fluka). Después de 45 minutos, se añadió cloruro de amonio acuoso (100 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con salmuera, se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (acetato de etilo de 10 a 30%/hexanos) para proporcionar 4-cloro-2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-6-fluorobenzoato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido (6,4, rendimiento de 70%) en forma de una mezcla aproximadamente 5:1 con [5-cloro-2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fluorofenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo que se eliminó en la etapa siguiente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) & ppm 1,52 (s, 9 H), 3,95 (s, 3H), 6,76 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 4$ Hz, 1H) 8,31 -8,34 (m, 1H).

Etapa C/Intermedio A19: ácido 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzoico



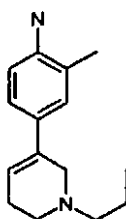
15 Una solución de 4-cloro-2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-6-fluorobenzoato de metilo en cloruro de metileno (150 ml) y ácido trifluoroacético (25 ml) se agitó durante seis horas. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida en un evaporador rotatorio, el residuo resultante se disolvió en THF (150 ml) y se añadieron agua (100 ml) e hidróxido de litio (2,5 g). La mezcla bifásica se agitó rápidamente durante tres días, momento en el que no quedaban materiales de partida según TLC. La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico 2,0 N y después, las fases orgánicas se descartaron. La fase acuosa se ajustó a pH = 2 mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico 1,0 N y después se extrajeron con acetato de etilo. Los lavados combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar ácido 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzoico en forma de un sólido de color blanco (3,3 g, rendimiento de 69%) de pureza suficiente para su uso en la siguiente transformación. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,38 (dd, $J = 11,17, 1,47$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H).

Etapa D/Intermedio A16: 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzamida

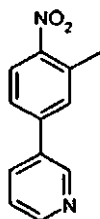
30 A una solución de ácido 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzoico (3,22 g, 17,04 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron EDCI·HCl (6,5 g, 34,1 mmol, Aldrich), HOBT (4,6 g, 34 mmol) y amoniaco en forma de una solución 0,5 M en dioxanos (170 ml, 85 mmol, Aldrich). La suspensión resultante se agitó durante 24 horas y después los sólidos se eliminaron por filtración a través de Celite. El filtrado se recogió para dar un residuo a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (Acetato de etilo/Hexanos) para proporcionar 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzamida analíticamente pura en forma de un sólido cristalino de color blanco (2,98 g, Rendimiento de 92%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,40 (s, 2H), 6,44 (dd, $J = 10,81, 2,02$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

Síntesis de Intermedios de Anilina:

Intermedio B1: 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina

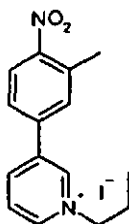


Etapas A/Intermedio B2: 3-(3-metil-4-nitrofenil)piridina (Procedimiento General de Acoplamiento de Suzuki)



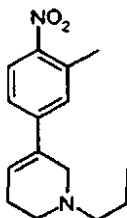
5 Se burbujeó nitrógeno a través de dioxano durante 15 minutos (100 ml) antes de la adición de 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (5,0 g, 29,1 mmol, Aldrich). A la solución se le añadieron ácido 3-piridinilborónico (4,3 g, 34,9 mmol, Frontier Science), dicloro(trifenilfosfina)paladio (1,0 g, 1,46 mmol, Aldrich) y Na₂CO₃ acuoso desgasificado (30 ml, 3 N, 87,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 82 °C durante 4 h. Se añadió más cantidad de agua (100 ml) a la reacción cuando se enfrió a ta, y se usó acetato de etilo se usó para extraer el producto en bruto. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂CO₃), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice (Etil acetato a 10-60%/hexano) para proporcionar 3-(3-metil-4-nitrofenil)piridina (5,3 g, rendimiento de 85%).
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,58 (s, 3H), 7,52 (ddd, *J* = 8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 8,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,95 - 8,97 (m, 1H).

Etapas B/intermedio B3: yoduro de 3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-propilpiridinio (Procedimiento General de Alquilación de Piridina)



15 A pinacolona (200 ml, Aldrich) se le añadieron 3-(3-metil-4-nitrofenil)piridina (5,3 g, 24,0 mmol) y yoduro de propilo (17,0 g, 100,0 mmol, Fluka). La reacción se agitó a 102 °C durante 12 h. Los sólidos se recogieron y se lavaron con MeOH (2 x 20 ml) para proporcionar yoduro de 3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-propilpiridinio (8,7 g, rendimiento de 90%).
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 4,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 9,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 257.

Etapas C/intermedio B4: 5-(3-metil-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (Procedimiento General de Reducción de Piridinio)

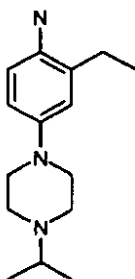


25 A MeOH (200 ml) se le añadió yoduro de 3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-propilpiridinio (9,4 g, 22,7 mmol). La solución se agitó a -10 °C durante 10 min, seguido de la adición lenta en porciones de NaBH₄ sólido (2,8 g, 68,1 mmol, Aldrich) durante 5 min. La reacción se mantuvo en agitación a -10 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se diluyó con acetato de etilo (200 ml) antes de la adición de NaHCO₃ ac. sat. (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (MeOH a 0-10%/DCM) proporcionó 5-(3-metil-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,0 g, rendimiento de 85%).
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,48 - 1,57 (m, 2H), 2,29 (td, *J* = 5,7, 3,2 Hz, 2H), 2,39 - 2,43 (m, 2H), 2,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,43 (ddd, *J* = 3,8, 2,2, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 261.

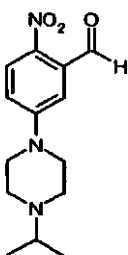
Etapa D/Intermedio B1: 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina, (Procedimiento General de Reducción Mediada por Hirazina).

5 A 5-(3-metil-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,0 g, 19,2 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron cloruro de hierro (III) (0,93 g, 5,8 mmol, Aldrich) y carbono activado (1,0 g, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 64 °C durante 20 min antes de la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (11,5 ml, 230,8 mmol, Aldrich) durante 5 min. La reacción se mantuvo en agitación a 64 °C durante 5 h más. La filtración eliminó los sólidos y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (NH₃ 2 M a 0-10% en MeOH/DCM) para proporcionar 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (3,6 g, rendimiento de 82% .) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,33 (tt, *J* = 5,9, 2,9 Hz, 2H), 2,44 - 2,50 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,29 (c, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 5,96 (dc, *J* = 3,9, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 - 7,06 (m, 2H).

Intermedio B5: 2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]anilina

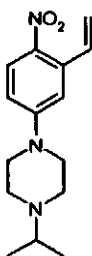


Etapa A/Intermedio B6: 5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-nitrobenzaldehído



15 A 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (10,0 g, 54,0 mmol, Aldrich) en dioxano.(300 ml) se le añadieron 1-(1-metiletil)piperazina (13,8 g, 108,0 mmol, Aldrich), XANTPHOS (3,1 g, 5,4 mmol, Aldrich) y Cs₂CO₃ (35,2 g, 108,0 mmol, Aldrich). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 15 min antes de la adición de Pd₂(dba)₃ (2,5 g, 2,7 mmol, Aldrich). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. Se usó acetato de etilo (150 ml) para diluir la mezcla de reacción, seguido de la adición de agua (100 ml). Después de la partición, la extracción con acetato de etilo (2 x 75 ml), el secado (Na₂SO₄), la concentración y la cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-nitrobenzaldehído (1,5 g, rendimiento de 10%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,62 - 2,69 (m, 4 H), 2,70 - 2,79 (m, 1H), 3,46 - 3,51 (m, 4 H), 6,93 (dd, *J* = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,09 - 8,12 (m, 1H), 10,53 (s, 1H).

25 Etapa B/Intermedio B7: 1-(3-etenil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina



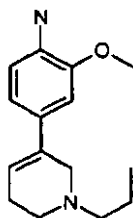
A la solución en THF (25 ml) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,5 g, 9,8 mmol, Aldrich) a -78 °C se le añadió *n*-butilitio en forma de una solución 1,7 M en hexanos (4,2 ml, 2,5 M, Aldrich). La reacción se agitó durante una noche y después se detuvo mediante la adición de tartrato de sodio y potasio (30 ml de una solución acuosa saturada).

Después de la extracción con acetato de etilo (2 x 10 ml), el secado (Na_2CO_3) y la concentración, el producto en bruto se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH a 0-10%/DCM). El producto se disolvió en hexanos y se filtró para eliminar el óxido de trifenilfosfina residual. El filtrado concentrado proporcionó 1-(3-etil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina (1,4 g, rendimiento de 80% .) IEN-EM (M+H)⁺ = 276,3.

5 Etapa C/Intermedio B5: 2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]anilina (Protocolo General de Hidrogenación)

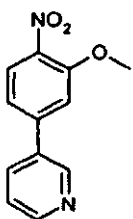
Una solución de 1-(3-etil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina (1,4 g, 5,1 mmol) y paladio a 10% sobre carbono (0,5 g) en etanol desgasificado se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 para proporcionar 2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]anilina (0,8 g, 3,2 mmol, Rendimiento de 64%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,51 -1,60 (m, 2H), 1,81 (dd, *J* = 7,7, 2,9 Hz, 4 H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,30 - 2,37 (m, 2H), 2,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,63 - 6,70 (m, 3H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 1,07 (td, *J* = 7,5, 0,7 Hz, 3H), 2,37 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s, 4 H), 2,59 - 2,67 (m, 1H), 2,86 (s, 4 H), 4,29 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H).

Intermedio B8: 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina



15

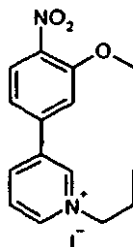
Etapa A/Intermedio B9: 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina



20

Usando el procedimiento general de acoplamiento de Suzuki descrito anteriormente para el Intermedio B2, se preparó 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (20 g, 106,4 mmol) a partir de 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (14,4 g, 117,0 mmol) y ácido 3-piridinilborónico (20 g) con un rendimiento de 91%. IEN-EM (M+H)⁺ = 261.

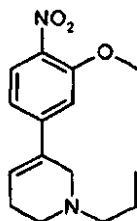
Etapa B/Intermedio B10: yoduro de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio



25

Usando el procedimiento general de alquilación descrito para el Intermedio B3, se preparó yoduro de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio (31 g, 77,5 mmol, Rendimiento de 89%) a partir de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (20 g, 87 mmol) y yoduro de propilo (59 ml, 348 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 9,03 (ddd, *J* = 8,6, 1,5, 1,2 Hz, 1H), 9,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H).

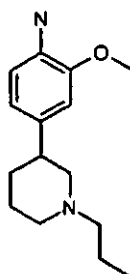
Etapa C/Intermedio B11: 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



- 5 Usando el procedimiento general de reducción descrito para el Intermedio B4, se preparó 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19,0 g, 68,8 mmol, Rendimiento de 89%) a partir de yoduro de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio (31 g, 77,5 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 - 0,97 (m, 3H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 2,38 - 2,43 (m, 2H), 2,47 - 2,52 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,31 (c, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,25 (ddd, *J* = 3,8, 2,2, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 277.

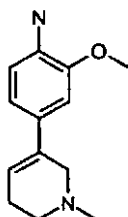
Etapa D/Intermedio B8: 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina

- 10 Usando el procedimiento general anterior de reducción de hidrazina descrito anteriormente para el Intermedio B1, se preparó 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (10 g, 40,7 mmol, Rendimiento de 62%) a partir de 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (18 g, 65,2 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 - 0,96 (m, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 2,31 - 2,37 (m, 2H), 2,45 - 2,50 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,30 (c, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,96 - 5,99 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 2H).
- 15 **Intermedio B12: 2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)anilina (Protocolo General de Hidrogenación)**

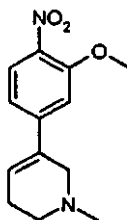


- 20 En un recipiente de presión se puso 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (Intermedio B11, 4,1 g, 15,0 mmol) en acetato de etilo (100 ml). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 15 min antes de la adición de Pd a 10%/C (0,5 g). La reacción se agitó a TA durante 12 h en una atmósfera de 60 psi de H₂. Después de liberar la presión de H₂, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)anilina (3,5 g, rendimiento de 96%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,27 - 1,45 (m, 3H), 1,45 - 1,58 (m, 1H), 1,61 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 2,50 - 2,58 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H).

- 25 **Intermedio B13: 2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina**



Etapa A/Intermedio B14: 1-metil-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

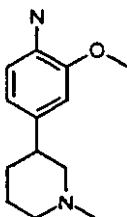


5 Usando los procedimientos generales de alquilación de piridina y reducción de piridinio descritos para los Intermedios B3 y B4, se convirtió 3-(3-metil-4-nitrofenil)piridina (7,2 g, 31,3 mmol) en 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (5,0 g, 20,2 mmol, Rendimiento de 65%, 2 etapas) usando yoduro de metilo como el agente de alquilación. IEN-EM (M+H)⁺ = 249.

Etapa B/Intermedio B13: 2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina

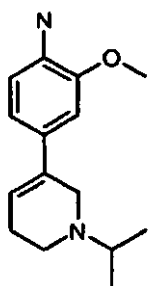
10 Usando el procedimiento general anterior de reducción de hidrazina descrito para el Intermedio B1, se preparó 2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (1,96 g, 9 mmol, Rendimiento de 90%) a partir de 1-metil-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,4 g, 10 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,35 (td, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,97 (dt, J = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Intermedio B15: 2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)anilina



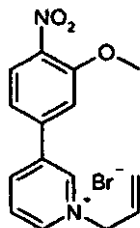
15 Usando el protocolo general de hidrogenación descrito para el Intermedio B5, se preparó 2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)anilina (2,6 g, rendimiento de 96%) a partir de 1-metil-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3,08 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 - 1,43 (m, 1H), 1,69 - 1,81 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,72 (tt, J = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 2,86 - 2,96 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,65 (s, 3H).

Intermedio B16: 4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)anilina



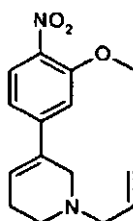
20

Etapa A/Intermedio B17: bromuro de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)piridinio

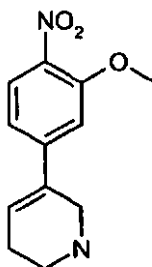


- 5 A acetona (300 ml) se le añadieron 3-(3-metil-4-nitrofenil)piridina (Intermedio B9, 20,25 g, 88,0 mmol) y bromuro de alilo (42,6 g, 352,2 mmol, Aldrich) y la reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. La filtración eliminó los líquidos y el lavado con MeOH (2 x 20 ml) proporcionó bromuro de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)piridinio en forma de un sólido de color amarillo (30,8 g, rendimiento de 99%).

Etapa B/Intermedio 18: 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



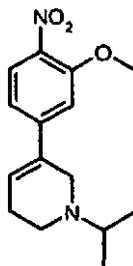
- 10 A una solución de bromuro de 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)piridinio (28,2 g, 80,0 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió NaBH₃CN (21,1 g, 320,0 mmol). La reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 72 h. La solución enfriada se concentró para eliminar MeOH, y al residuo se le añadió NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). Después de la extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml), la concentración y el secado (Na₂SO₄), la purificación por cromatografía sobre sílice proporcionó 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11,0 g, 50%). IEN-EM (M+H)⁺ = 275.
- 15 Etapa C/Intermedio B19: 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



- 20 Se burbujeó nitrógeno a través de diclorometano (100 ml) durante 10 minutos, seguido de la adición de ácido *N*-dimetilbarbitúrico (15,4 g, 98,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,9 g, 1,6 mmol). Después de la adición de 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la reacción se calentó a 35 °C y se agitó durante 3 h. A la solución enfriada se le añadió Na₂CO₃ ac. saturado (100 ml) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 30 min. Después de la extracción con diclorometano (2 x 50 ml), el secado (Na₂SO₄) y la concentración, la cromatografía sobre SiO₂ proporcionó 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,3 g, rendimiento de 70%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,32 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

25

Etapa D/Intermedio B20: 1-(1-metiletil)-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

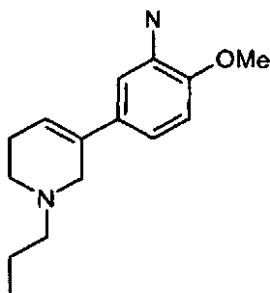


5 En un recipiente a presión que contenía acetonitrilo (40 ml) y carbonato potásico (4,0 g, 29,2 mmol) se añadieron 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,7 g, 7,3 mmol) y 2-yodopropano (1,85 g, 10,9 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (40 ml). Después de del reparto y la extracción de la fase acuosa (acetato de etilo 2 x 15 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 1-(1-metiletil)-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,6 g, rendimiento de 80% .) IEN-EM (M+H)⁺ = 277,1.

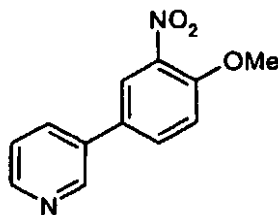
10 Etapa E/Intermedio B16: 4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)anilina

De una manera análoga a la reducción general de hidrazina descrita para el Intermedio B1, se preparó 1-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)anilina (0,90 g, Rendimiento de 67%) a partir de 1-(1-metiletil)-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,5 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 2,15 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,74 - 2,84 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Intermedio B21: 2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina

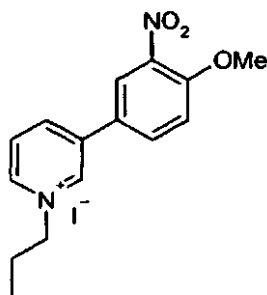


Etapa A/Intermedio B22: 3-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piridina



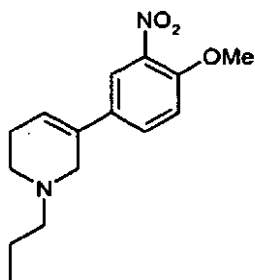
20 Se burbujeó nitrógeno a través de dioxano (100 ml), seguido de la adición de 4-bromo-1-(metiloxi)-2-nitrobenceno (5,0 g, 21,55 mmol, Transworld). A la solución se le añadieron ácido 3-piridinilborónico (3,16 g, 25,90 mmol, Boron Molecular), dicloro(trifenilfosfina)paladio (0,76 g, 1,08 mmol, Strem) y Na₂CO₃ acuoso desgasificado (65 ml, 1 M, 65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto en bruto se recristalizó en hexanos/acetato de etilo para proporcionar 3-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piridina (1,5 g, 76%). IEN-EM (M+H)⁺ = 231.

Etapa B/Intermedio B23: yoduro de 3-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]-1-propilpiridinio



5 A pinacolona (50 ml, Aldrich) se le añadieron 3-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piridina (3,5 g, 15,22 mmol) y yoduro de propilo (10,46 g, 61,52 mmol, Fluka). La reacción se agitó a 95 °C durante una noche. El disolvente se decantó y los sólidos restantes se secaron a presión reducida durante una noche para proporcionar yoduro de 3-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]-1-propilpiridinio, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa C/Intermedio B24: 5-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

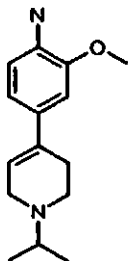
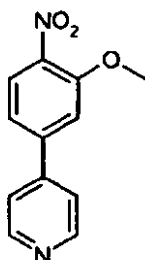


10 A una solución de yoduro de 3-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]-1-propilpiridinio (6,10 g, 15,22 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió NaBH₃CN (9,58 g, 152,06 mmol, Aldrich) y la reacción se dejó en agitación durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con agua (50 ml), el disolvente se eliminó a presión reducida, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), las fases orgánicas se combinaron, se recogieron para dar un residuo a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre SiO₂ para proporcionar 5-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,89 g, 45% en dos etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 277.

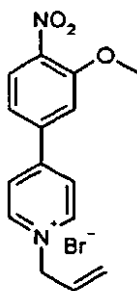
15 Etapa D/Intermedio B22: 2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina

20 A 5-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,25 g, 0,91 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se le añadieron Sn₂Cl₂ x 2H₂O (1,22 g, 5,41 mmol, Aldrich) y un HCl catalítico (1 ml, solución 1 M en dioxanos). Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se agitó a TA durante 1 h, los sólidos se eliminaron por filtración al vacío a través de una capa de Celite y se enjuagaron con con metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se adsorbieron en gel de sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano a metanol a 5%/diclorometano + 0,1% de NH₄OH) para proporcionar 2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,145 g, 65%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (t, J = 7,52 Hz, 3H) 1,56 - 1,66 (m, 2H) 2,28 - 2,36 (m, 2H) 2,43 - 2,48 (m, 2H) 2,58 (t, J = 5,87 Hz, 2H) 3,23 - 3,29 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 5,94 - 6,01 (m, 1H) 6,68 - 6,76 (m, 3H). IEN-EM (M+H)⁺ = 247.

25

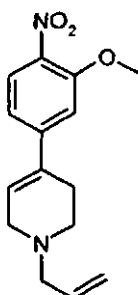
Intermedio B25: 4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)anilina**Etapa A/Intermedio B26: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina**

- 5 Se burbujeó nitrógeno a través de dioxano (800 ml) durante 1 h, seguido de la adición de 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (61 g, 0,33 mol), ácido 3-piridinilborónico (Boron Molecular, 40 g, 0,33 mmol), dicloro(trifenilfosfina)paladio (10 g, 14 mmol) y Na_2CO_3 3 N acuoso desgasificado (325 ml, 975 mmol). La mezcla de reacción se agitó con un agitador mecánico y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y la mayoría del dioxano se eliminó al vacío. Se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Mg_2SO_4) se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)piridina (50 g, rendimiento de 66%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,05 (s, 3H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H). IEN-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) = 231.
- 10

Etapa B/Intermedio B27: Bromuro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)piridinio

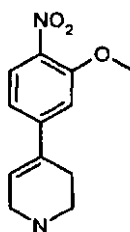
- 15 De una manera análoga a el protocolo de alquilación de piridina descrito para el Intermedio B3, se preparó bromuro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)piridinio (30 g) a partir de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (20,0 g) y bromuro de alilo (42,1 g). IEN-EM ($\text{M}-\text{Br}$) = 271.

Etapa C/Intermedio B28: 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



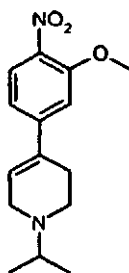
De una manera análoga a la reducción de piridinio descrita para el Intermedio B4, se preparó 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina a partir de la reducción de bromuro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)piridinio (30 g) con NaCN(BH₃) (21,0 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 (s, 2H), 2,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 3,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,81 -5,91 (m, *J* = 16,9, 10,3, 6,4, 6,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 275.

Etapa D/Intermedio B29: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



De una manera análoga a la desprotección del Intermedio B29, se preparó 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,8 g, Rendimiento de 35%) a partir de 5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-propen-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6,0 g, 21,9 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); ESI(M+H)⁺ = 235,

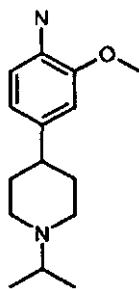
Etapa E/Intermedio B30: 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



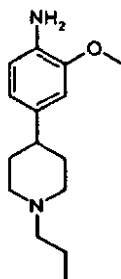
Usando un análogo de la alquilación descrita para el Intermedio B20, se preparó 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,0 g, rendimiento de 94%) a partir de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,8 g, 7,70 mmol) y yoduro de isopropilo (1,96 g, 11,5 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ = 277,3.

Etapa F/Intermedio B25: 4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)anilina

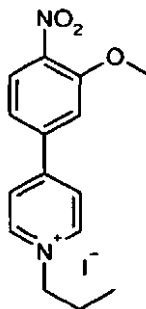
De una manera análoga a la reducción mediada por hidrazina del Intermedio B1, se preparó 4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)anilina (1,60 g, rendimiento de 90%) a partir de 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,0 g, 7,17 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,54 (s, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,79 (dt, *J* = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 2H).

Intermedio B31: 4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina

De una manera análoga a la hidrogenación del Intermedio B5, 4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (-0,450 g) se preparó a partir de 4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)anilina (0,500 g, 2,03 mmol).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H), 1,73 - 1,78 (m, *J* = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,86 (m, 3H), 2,22 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 3,00 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,65 (s, 2H), 6,70 (s, 1H).

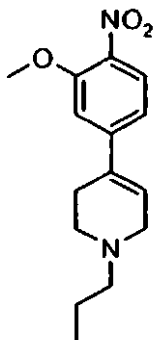
Intermedio B32: 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina

10 Etapa A/Intermedio B33: yoduro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio



Se añadió yoduro de n-propilo (200 ml, 2,05 mol) a una solución de 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)piridina (25,0 g, 109 mmol) en pinacolona (500 ml). La reacción se equipó con un condensador de reflujo, se agitó y se calentó a 100 °C durante 12 h. Se observó una suspensión de color pardo claro. Se recogió una alícuota (-2,0 ml) de la mezcla de
 15 reacción, se concentró y se analizó por RMN ¹H que reveló la formación del producto alquilado y la ausencia del material de partida. La reacción se enfrió; los sólidos se eliminaron por filtración y se enjuagaron una vez con acetona fría (0 °C) para proporcionar yoduro de 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propilpiridinio en forma de un residuo de color pardo claro (29,0 g, rendimiento de 67%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,99 (dt, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,59 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,78 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H),
 20 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 9,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H).

Etapa B/Intermedio B34: 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

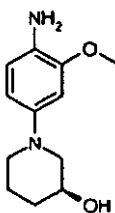


Se disolvió yoduro de 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propilpiridinio (10 g, 25 mmol) en metanol (200 ml). Según la mezcla se enfriaba a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, el material de partida comenzó a precipitarse de la solución. Se añadió borohidruro sódico (4,61 g, 11,3 mmol) en porciones de ~ 500 mg. Se observó efervescencia durante la adición según se observaba la disolución de los sólidos en la reacción. La reacción se agitó durante 2 h a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ cuando el análisis por TLC reveló la finalización de la reacción. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6,7 g, rendimiento de 97%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,50 (dt, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,43 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H). IEN-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) = 277.

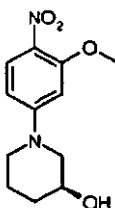
Etapa C: 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil) anilina

Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 2,5 g) a un recipiente Fischer-Porter enjuagado con nitrógeno. Al menos una porción de la 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la Etapa B se combinó con más cantidad de 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina preparada sustancialmente por el mismo procedimiento. Después, se añadieron una solución de la 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (9,20 g, 33,3 mmol) en acetato de etilo (150 ml), seguido de metanol (50 ml) al recipiente. La reacción se purgó un se mantuvo a una presión de hidrógeno de 60 psi durante 2 d. La presión se liberó y la reacción se purgó con nitrógeno. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar 2-metoxi-4-(1-propilpiperidin-4-il)anilina en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, rendimiento de 85%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,44 (dt, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,70 (m, 2H), 1,90 (td, $J = 11,6, 2,4$ Hz, 2H), 2,20 - 2,25 (m, 2H), 2,30 (tt, $J = 11,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,89 - 2,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,65 (s, 1H). IEN-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) = 249.

25 **Intermedio B35: (3S)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinol**



Etapa A/Intermedio B36: (3S)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-piperidinol



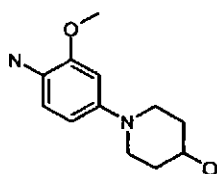
Una solución de hidrocloreto de (3S)-3-piperidinol (3,00 g, 21,7 mmol, Astatech Inc.), 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (3,38 g, 19,76 mmol) y carbonato potásico (9,00 g, 65,22 mmol) en dimetilsulfóxido (75 ml) se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se diluyó con éter dietílico y cloruro sódico acuoso saturado. La fase de éter se lavó con agua y las fases acuosas combinadas se lavaron secuencialmente dos veces con éter

dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se recogieron a un residuo a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre SiO₂ (MeOH a 5%/CH₂Cl₂) para dar (3S)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-piperidinol en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,90 g, 15,47 mmol, rendimiento de 78%).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,86 - 1,96 (m, *J* = 12,96, 6,41, 6,27, 3,48 Hz, 1H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 3,13 - 3,24 (m, 2H), 3,47 (ddd, *J* = 12,59, 6,36, 3,20 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 12,82, 3,48 Hz, 1H), 3,86 - 3,92 (m, *J* = 7,44, 3,94, 3,74, 3,74 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 6,34 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 9,34, 2,38 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,34 Hz, 1H).

Etapa B/Intermedio B35: (3S)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinol

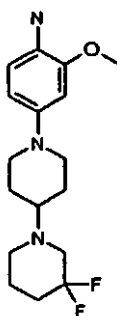
Una solución de (3S)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-piperidinol (3,90 g, 15,5 mmol), FeCl₃ (0,630 g, 3,9 mmol), carbono activado (4,0 g) e hidrato de hidrazina (3,9 ml, 124 mmol) se calentó en metanol (100 ml) durante 3 horas. Después de que el material de partida se considerase consumido por cromatografía de capa fina (MeOH a 10%/CH₂Cl₂) la mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para proporcionar (3S)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinol en forma de un sólido de color púrpura oscuro (2,56 g, 11,53 mmol, rendimiento de 74%).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 - 1,72 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 1,93 (td, *J* = 8,07, 4,40 Hz, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,93 (d, *J* = 9,53 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 10,81, 6,05 Hz, 2H), 3,12 (d, *J* = 10,63 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,95 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H).

Intermedio B37: 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinol



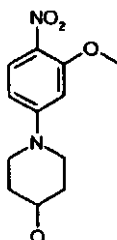
Una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzono (3,0 g, 17,5 mmol), 4-hidroxipiperidina (1,77 g, 17,5 mmol) y carbonato potásico (2,9 g, 21 mmol) en DMSO se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo resultante se agitó en etanol y ácido acético con Pd a 10%/C en una atmósfera de 30 psi de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite, se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se disolvió en cloruro de metileno. La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinol (2,44 g, rendimiento de 63% en 2 etapas).
 20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,49-6,45 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,63-2,56 (M, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H).

Intermedio B38: 4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina



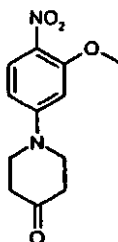
30

Etapa A/Intermedio B39: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol



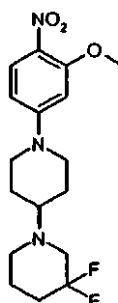
Una mezcla de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzono (7,52 g, 44 mmol), 4-hidroxipiperidina (4,45 g, 44 mmol) y carbonato potásico en 100 ml de DMSO se agitó durante 72 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol (10,9 g, rendimiento de 99%). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,69 (m, 3H), 3,18-3,12 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

Etapa B/Intermedio B40 -1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona



A una solución de (10 g, 40 mmol) en 400 ml DCM se le añadieron bicarbonato sódico (16,8 g, 200 mmol), agua (0,72 ml, 40 mmol) y 1,1,1-tri(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (peyodinano de Dess-Martin, 20,4 g, 48 mmol, Aldrich). Después de 1,5 h, la reacción aun contenía material de partida y no estaba avanzando. La reacción se interrumpió con partes iguales de $NaHCO_3$ sat. y $Na_2S_2O_3$ sat. Después de agitar durante 1 hora, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 1,8 g del producto deseado. Las fracciones que contenían material de partida se concentraron y se sometieron de nuevo a las condiciones anteriores. Después de tratamiento y purificación, se recogieron 6,1 g más de producto para dar 7,9 g (79%) de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,78 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 4H).

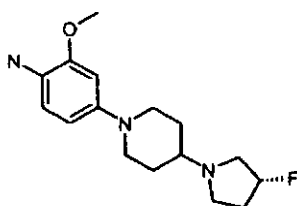
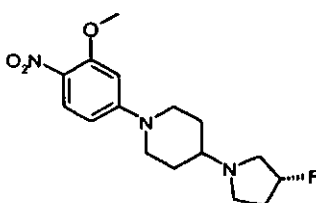
Etapa C/Intermedio B41: 3,3-difluoro-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina



Una mezcla de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (600 mg, 2,4 mmol), hidrocloreto de 3,3-difluoropiperidina disponible en el mercado (753 mg, 4,8 mmol), ácido acético (0,20 ml, 3,6 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 3,6 mmol) en 1,2-dicloroetano se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (615 mg, 2,9 mmol). Cuando el análisis CL/EM indicó la ausencia de material de partida, la reacción se interrumpió con la adición de $NaHCO_3$ saturado. La reacción se diluyó con diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 3,3-difluoro-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina (584 mg, 68%). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 9,6$ y 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,47 (m bajo pico de DMSO, 2H), 1,87-1,74 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Etapa D/Intermedio B38: 4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina

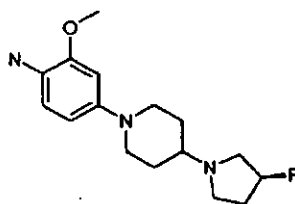
Se añadió 3,3-difluoro-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina (580 mg, 1,6 mmol) a una solución de cloruro de níquel (II) hexahidrato (0,190 g, 0,8 mmol) en metanol. La adición cuidadosa posterior de borohidruro sódico (0,091 g, 2,4 mmol), la adición de metanol y la concentración proporcionaron un residuo de color púrpura. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice dio 4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (489 mg, rendimiento de 94%). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,48-6,44 (m, 2H), 6,25 (dd, $J = 8,4$ y 2,4 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,48-2,34 (m bajo pico de DMSO, 5H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,62-1,47 (m, 4H).

Intermedio B42: 4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina**EtapA A/Intermedio B43: 4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina**

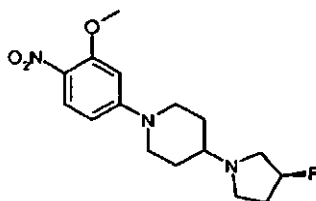
- 5 Se sometieron 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (1,0 g, 4,0 mmol) y hidrocloreto de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina disponible en el mercado a una aminación reductora análoga a la del procedimiento para 3,3-difluoro-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina (Intermedio B41) para dar 4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina (1,3 g, rendimiento de 100%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 9,6 y 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,24-5,07 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 5H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H).
- 10

EtapA B/Intermedio B42: 4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina

- Se redujo 4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina (1,33 g, 4,0 mmol) de manera análoga a 4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Intermedio B38) anterior. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (1,01 g, rendimiento de 86%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,48-6,45 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 5,24-5,07 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,54-2,46 (m bajo pico de DMSO, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 2H).
- 15

Intermedio B44: 4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina

20

EtapA A/Intermedio B45: 4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina

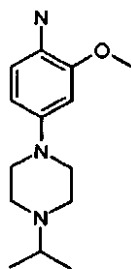
- Se sometieron 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (1,0 g, 4,0 mmol) y hidrocloreto de (S)-(+)-3-fluoropirrolidina a aminación reductora análoga al procedimiento para 3,3-difluoro-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina (Intermedio B41) para dar 4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 9,4 y 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,24-5,07 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 5H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,38-2,26 (m,
- 25

2H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H).

Etapa B/Intermedio B44: 4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina

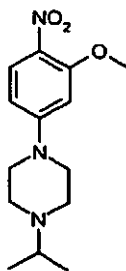
5 Se redujo 4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina (4 mmol) de manera análoga a 4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Intermedio B38). El filtrado se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (1,02 g, rendimiento de 86%).
 RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,48-6,45 (m, 2H), 6,26 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H), 5,24-5,07 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,54-2,46 (m bajo pico de DMSO, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 2H).

Intermedio B46: 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina



10

Etapa A/Intermedio B47: 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



15

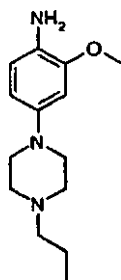
A 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (3,0 g, 16,0 mmol) en dioxano (75 ml) se le añadieron 1-(1-metiletil)piperazina (4,1 g, 32,0 mmol), XANTPHOS (1,4 g, 2,4 mmol) y Cs_2CO_3 (10,4 g, 32,0 mmol). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 15 min antes de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (1,5 g, 1,6 mmol). La reacción se agitó a $100^\circ C$ durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (4,0 g, rendimiento de 90%). IEN-EM (M+H) $^+$ = 280.

20

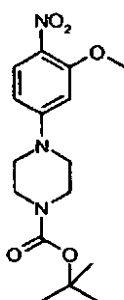
Etapa B/Intermedio B46: 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

25

En un recipiente de presión se puso una solución de 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (4,0 g, 14,3 mmol) en EtOH (100 ml). La solución se purgó con N_2 durante 15 min antes de la adición de Pd a 10%/C (0,5 g). La reacción se agitó a TA durante 5 h en una atmósfera de 60 psi de H_2 . Después de liberar la presión de H_2 , la filtración eliminó la resina sólida, y el filtrado se concentró y se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (NH_3 2 M a 0-5% en MeOH/DCM) para formar 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (3,6 g, rendimiento de 99%).
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 2,66 - 2,75 (m, 5 H), 3,05 - 3,10 (m, 4 H), 3,47 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,42 (dd, $J = 8,2$, $2,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Intermedio B48: 2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina

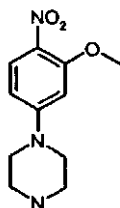
EtapA/Intermedio B49: carboxilato de 1,1-dimetiletíl-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazina



- 5 Se añadieron 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzono (10 g, 53,2 mmol, Aldrich), 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20 g, 107,5 mmol), carbonato de cesio (35,0 g, 107,5 mmol), Pd₂dba₃ (5 g, 5,5 mmol) y XANTPHOS (4,62 g, 8,0 mmol) a dioxano desgasificado (100 ml) y se calentó a 100 °C en un condensador de reflujo refrigerado con agua durante 12 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y los sólidos se repartieron entre cloruro de metileno (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se trituró con una mezcla de cloruro de metileno/hexanos (15:85) para precipitar 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1-dimetiletilo analíticamente puro en forma de un sólido de color amarillo (13,2 g, 39,2 mmol, rendimiento de 73%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 3,33 - 3,42 (m, 4 H), 3,62-3,64 (m, 4 H), 3,96 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,44 (dd, *J* = 9,16, 2,56 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,16 Hz, 1H).

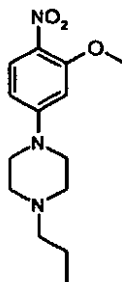
EtapA/Intermedio B50: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina

15



- 20 Se disolvió 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1-dimetiletilo (2,25 g, 6,67 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). La solución resultante se volvió inmediatamente oscura y se agitó durante una noche. La solución se concentró y se repartió entre cloruro de metileno e hidróxido sódico 2,0 *N*. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se saturó mediante la adición de cloruro sódico y posteriormente se extrajo de nuevo con más cantidad de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se recogieron para dar un residuo a presión reducida para proporcionar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina analíticamente pura en forma de un sólido de color amarillo (1,7 g, 7,2 mmol, rendimiento cuant.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2,28 - 2,37 (m, 1H), 2,76 (c, *J* = 4,64 Hz, 4 H), 3,29 - 3,34 (m, 4 H), 3,86 (s, 3H), 6,46 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 9,43, 2,47 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,34 Hz, 1H).
- 25

Etapa C/Intermedio B51: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina



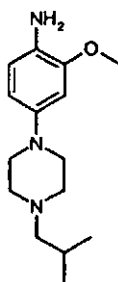
5 Una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (1,78 g, 7,51 mmol), 1-yodopropano (1,92 g, 11,3 mmol) y carbonato potásico (4,15 g, 30,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó en un recipiente a presión a 80 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en cloruro de metileno/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃) para dar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,5 g, 5,4 mmol, rendimiento de 72%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,51 -1,61 (m, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 2H), 2,59 (s, 4 H), 3,38 - 3,45 (m, 4 H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 9,34, 2,38 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,52 Hz, 1H).

Etapa D/Intermedio 48: 2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina

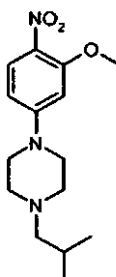
15 Una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina (Intermedio B50, 1,5 g, 5,4 mmol), FeCl₃ (0,300 g, 1,85 mmol), carbono activado (2,0 g) e hidrato de hidrazina (2,1 ml, 65 mmol) se calentó en metanol (50 ml) durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para dar 2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina en forma de un sólido de color blanco (1,03 g, 4,2 mmol, rendimiento de 78%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (t, *J* = 7,51 Hz, 3H), 1,51 -1,61 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 2,57 - 2,66 (m, 4 H), 3,09-3,10 (m, 4 H), 3,53 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,42 (dd, *J* = 8,24, 2,38 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H).

Intermedio B52: 2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]anilina

20



Etapa A/Intermedio B53: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(2-metilpropil)piperazina



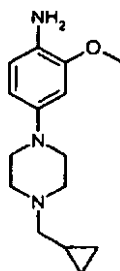
25 Una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (2,09 g, 8,44 mmol), 2-metil-yodopropano (2,1 g, 11,39 mmol) y carbonato potásico (4,7 g, 34 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se calentó en un recipiente a presión a 80 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en cloruro de metileno/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃) para dar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(2-metilpropil)piperazina en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,70 g, 5,8 mmol,

rendimiento de 69%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,91 (d, $J = 6,59$ Hz, 6 H), 1,80 (ddd, $J = 13,69, 7,05, 6,91$ Hz, 1H), 2,13 (d, $J = 6,04$ Hz, 2H), 2,52 (s, 4 H), 3,38 (s, 4 H), 3,93 (s, 3H), 6,29 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 9,43, 2,47$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,52$ Hz, 1H).

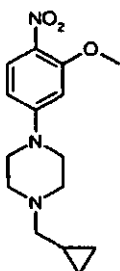
Etapa B/Intermedio B52: 2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]anilina

- 5 Una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(2-metilpropil)piperazina (1,7 g, 5,82 mmol), FeCl_3 (0,280 g, 1,75 mmol), carbono activado (2,0 g) e hidrato de hidrazina (2,23 ml, 70 mmol) se calentó en metanol (50 ml) durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para dar 2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]anilina en forma de un sólido de color blanco (1,24 g, 4,80 mmol, rendimiento de 83%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 (d, $J = 6,22$ Hz, 6 H), 1,85 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,61 (s, 4 H), 3,10 (s, 4 H), 3,54 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,43 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H).

Intermedio B54: 4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina



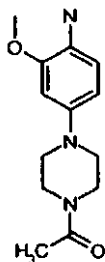
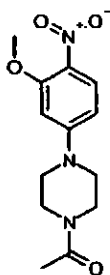
Etapa A/Intermedio B55: 1-(ciclopropilmetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



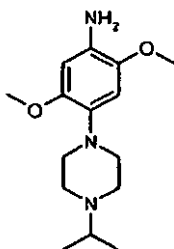
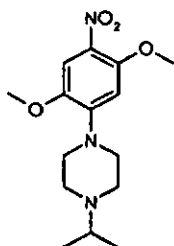
- 15 Una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (2,00 g, 8,43 mmol), (clorometil)ciclopropano (1,15 g, 12,7 mmol), yoduro potásico (2,00 g, 12,7 mmol) y carbonato potásico (4,7 g, 34 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó en un recipiente a presión a 80 °C durante 3 días. La reacción se enfrió y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en cloruro de metileno/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (MeOH a 10%/CH $_2$ Cl $_2$ con 0,2% de NH_3) para dar 1-(ciclopropilmetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,30 g, 4,5 mmol, rendimiento de 53%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,12 - 0,22 (m, 2H), 0,54 - 0,63 (m, 2H), 0,90 (s, 1H), 2,33 (d, $J = 6,23$ Hz, 2H), 2,69 (s, 4 H), 3,39 - 3,48 (m, 4 H), 3,95 (s, 3H), 6,32 (d, $J = 2,56$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 9,16, 2,56$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,53$ Hz, 1H).

Etapa B/Intermedio B54: 4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

- 25 Una solución de 1-(ciclopropilmetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (1,05 g, 3,41 mmol), FeCl_3 (0,165 g, 1,02 mmol), carbono activado (1,0 g) e hidrato de hidrazina (1,3 ml, 41 mmol) se calentó en metanol (50 ml) durante 3 horas. Después de que el material de partida se considerase consumido por cromatografía de capa fina (MeOH a 10%/CH $_2$ Cl $_2$), la mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para dar 4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina en forma de un sólido de color amarillo (0,800 g, 3,07 mmol, rendimiento de 90%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,15 (c, $J = 4,89$ Hz, 2H), 0,52 - 0,60 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,23$ Hz, 1H), 2,35 (d, $J = 6,59$ Hz, 2H), 2,74 (s, 4 H), 3,07 - 3,15 (m, 4 H), 3,53 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,43 (dd, $J = 8,43, 2,20$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H).

Intermedio B56: 4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina**Etapa A/Intermedio B57: 1-acetil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina**

- 5 A una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,5 g, 2,11 mmol) y trietilamina (1,27 g, 12,63 mmol, Aldrich) en diclorometano (25 ml) se le añadió anhídrido acético (0,64 g, 6,35 mmol, Aldrich). Después de agitar durante 3 h a ta, la reacción se lavó con agua (25 ml), la fase orgánica se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 10%/diclorometano) para dar 1-acetil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,4 g, 68%). IEN-EM (M+H)⁺ = 280.
- 10 Etapa B/Intermedio B56: 4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina
- A una solución de 1-acetil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,4 g, 1,43 mmol) en etanol:acetato de etilo (5:1) se le añadió Pd a 10%/carbono (0,100 g, Lancaster) y la mezcla se agitó rápidamente en una atmósfera de 50 psi de H₂ durante una noche. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite, se aclaró con metanol y se concentró por evaporación rotatoria para dar 4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (0,3 g, 84%). IEN-EM (M+H)⁺ = 250.

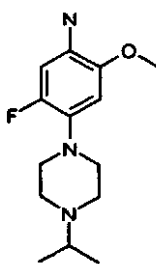
Intermedio B58: 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)anilina**Etapa A/Intermedio B59: 1-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina**

5 Se añadieron 1-cloro-2,5-bis(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (3,25 g, 15 mmol, TCI America), isopropilpiperizina (3,84 g, 30 mmol, Oakwood Products), carbonato de cesio (9,8 g, 30 mmol), Pd₂dba₃ (1,37 g, 1,5 mmol) y XANTPHOS (1,3 g, 2,25 mmol) a dioxano desgasificado (80 ml) y se calentaron a 100 °C en un condensador de reflujo refrigerado con agua durante 12 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y los sólidos se repartieron entre cloruro de metileno (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar 1-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina en forma de un sólido de color amarillo (3,5 g, 11,3 mmol, rendimiento de 76%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,69 - 2,73 (m, 4 H), 2,75 (d, *J* = 6,60 Hz, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 4 H), 3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

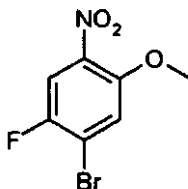
10 Etapa B/Intermedio B58: 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)anilina

Una solución de 1-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina (3,50 g, 11,3 mmol), FeCl₃ (0,550 g, 3,4 mmol), carbono activado (4,0 g) e hidrato de hidrazina (3,6 ml, 113 mmol) se calentó en metanol (50 ml) durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para dar 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)anilina en forma de un sólido de color gris (2,00 g, 7,17 mmol, rendimiento de 63%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,72 (s, 5 H), 3,03 (s, 4 H), 3,59 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,34 (s, 1H), 6,57 (s, 1H).

Intermedio B60: 5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina



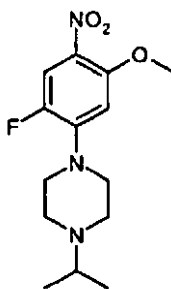
Etapa A/Intermedio B61: 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenilo metil éter



20 Se añadió 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzoceno (15,0 g, 63,0 mmol) a una solución de metóxido sódico en metanol (164 ml, 0,5 M, Aldrich). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se diluyó con agua (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 80 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar metil éter de 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenilo en forma de un sólido de color naranja (15,2 g, rendimiento de 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,93 (s, 3H), 7,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

25

Etapa B/Intermedio B62: 1-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina



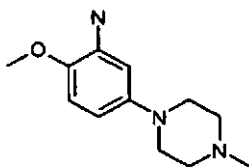
30 A metil éter de 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenilo (4,0 g, 16,0 mmol) en dioxano (150 ml) se añadió 1-(1-metiletil)piperazina (4,1 g, 32,0 mmol), XANTPHOS (0,9 g, 1,6 mmol) y Cs₂CO₃ (10,4 g, 32,0 mmol). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 15 min antes de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,7 g, 0,8 mmol). La reacción se agitó a 100 °C

durante 18 h. Se usó acetato de etilo (100 ml) para diluir la mezcla de reacción, seguido de la adición de agua (80 ml). Después de la partición, la extracción con acetato de etilo (2 x 75 ml), el secado (Na_2SO_4), la filtración y la concentración, la cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 1-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina en forma de un sólido de color amarillo (3,3 g, rendimiento de 70%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 2,54 - 2,61 (m, 4 H), 2,68 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 3,24 - 3,31 (m, 4 H), 3,91 (s, 3H), 6,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H).

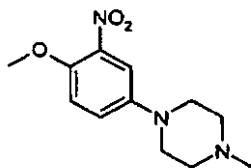
Etapa C/Intermedio B60: 5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

A 1-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina (2,0 g, 6,7 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió cloruro de hierro (III) (0,3 g, 2,0 mmol) y carbono activado (2,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 64 °C durante 20 min antes de la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (4,0 ml, 80,7 mmol) durante 5 min. La reacción se mantuvo en agitación a 64 °C durante 4 h más. La filtración, al concentración del residuo y la purificación por cromatografía en columna sobre SiO_2 (NH_3 2 M a 0-10% en MeOH/DCM) proporcionó 5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina en forma de un sólido de color pardo oscuro (1,7 g, rendimiento de 95%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 2,45 - 2,54 (m, 4 H), 2,62 (dt, $J = 13,0, 6,6$ Hz, 1H), 2,79 - 2,86 (m, 4 H), 3,69 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Intermedio B63: 2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)anilina



Etapa A/Intermedio B64: 1-metil-4-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina

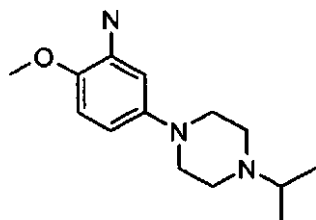


A una solución desgasificada con N_2 de 1,4-dioxano (20 ml), se le añadieron 4-bromo-1-(metiloxi)-2-nitrobenzono (0,5 g, 2,16 mmol), XANTPHOS (0,37 g, 0,65 mmol, Aldrich), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,39 g, 0,43 mmol, Aldrich), Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,3 mmol, Aldrich) y 1-metilpiperazina (0,43 g, 4,3 mmol, Aldrich). Después de calentar durante una noche a 90 °C, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml), la fase orgánica se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 5%/diclorometano) para proporcionar 1-metil-4-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (0,4 g, 74%) en forma de un sólido de color castaño. IEN-EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 252.

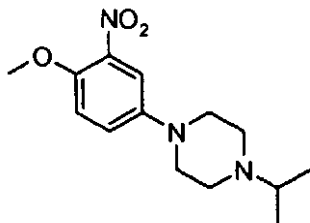
Etapa B/Intermedio B63: 2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)anilina

Una solución de 1-metil-4-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (0,25 g, 1,0 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se hidrogenó con Pd a 10%/C a 50 psi durante una noche. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite, se aclaró con metanol, el filtrado se concentró a presión reducida y la anilina en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (diclorometano a metanol a 10%/diclorometano con 0,1% de NH_4OH) para proporcionar 2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)anilina (0,19 g, 85%) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,35 (s, 3H) 2,55 - 2,64 (m, 4 H) 3,06 - 3,13 (m, 4 H) 3,78 (s, 3H) 6,29 (dd, $J = 8,61, 2,75$ Hz, 1H) 6,38 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H) 6,69 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H). IEN-EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 222.

Intermedio B65: 5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina



Etapa A/Intermedio B66: 1-(1-metiletil)-4-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina

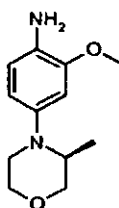


5 A una solución desgasificada con N_2 de 1,4-dioxano (50 ml, Aldrich) se le añadieron 4-bromo-1-(metiloxi)-2-nitrobenceno (1,0 g, 4,31 mmol, Aldrich), XANTPHOS (0,74 g, 1,28 mmol, Aldrich), $Pd_2(dba)_3$ (0,79 g, 0,86 mmol, Aldrich), Cs_2CO_3 (2,8 g, 8,63 mmol, Aldrich), y 1-isopropilpiperazina (1,10 g, 8,6 mmol, Oakwood Chemicals). Después de calentar durante una noche a 90 °C, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml), la fase orgánica se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 5%/diclorometano) para proporcionar 1-(1-metiletil)-4-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (0,66 g, 55%). IEN-EM $(M+H)^+$ = 280.

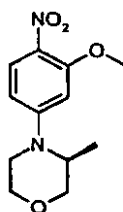
10 Etapa B/Intermedio B65: 5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

Una solución de 1-(1-metiletil)-4-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (0,6 g, 2,15 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se hidrogenó con Pd a 10%/C (Lancaster) a 50 psi durante una noche. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite, se aclaró con metanol, el filtrado se concentró a presión reducida y la anilina en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (diclorometano a metanol a 10%/diclorometano con 0,1% de NH_4OH) para proporcionar 5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina en forma de un sólido de color blanco (0,42 g, 80%). IEN-EM $(M+H)^+$ = 250.

Intermedio B67: 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina



Etapa A/Intermedio B68: (3S)-3-metil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]morfolina



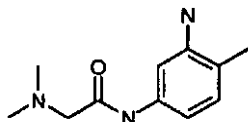
20 Se añadieron 4-cloro-2-(metiloxi)-nitrobenceno (6,71 g, 29,7 mmol), (3S)-3-metilmorfolina (Synthetech Inc., 2,0 g, 19,8 mmol), carbonato de cesio (13,0 g, 40 mmol), Pd_2dba_3 (1,83 g, 2,0 mmol) y XANTPHOS (1,73 g, 3,0 mmol) a dioxano desgasificado (200 ml) y se calentó a 100 °C en un condensador de reflujo refrigerado con agua durante 12 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y los sólidos se repartieron entre cloruro de metileno (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 para dar 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina en forma de un sólido de color amarillo (2,46 g, 8,45 mmol, rendimiento de 43%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (dd, J = 6,41, 4,58 Hz, 3H), 3,22 - 3,29 (m, J = 12,11, 8,03, 4,03, 4,03 Hz, 1H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,78 (d, J = 2,93 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 4,21 Hz, 4 H), 4,02 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,32 - 6,39 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9,34, 4,21 Hz, 1H).

30 Etapa B/Intermedio B67: 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina

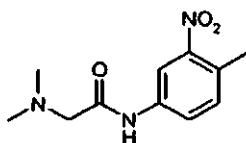
Una solución de (3S)-3-metil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]morfolina (2,46 g, 9,76 mmol), $FeCl_3$ (0,400 g, 2,44 mmol), carbono activado (2,0 g) e hidrato de hidrazina (2,5 ml, 78 mmol) se calentó en metanol (150 ml) durante 3 horas. Después de que el material de partida se considerase consumido por cromatografía de capa fina (MeOH a 10%/ CH_2Cl_2), la mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para dar 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina

en forma de un sólido de color púrpura oscuro (1,76 g, 7,93 mmol, rendimiento de 81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,60 Hz, 3H), 2,95 (dd, *J* = 6,97, 3,30 Hz, 1H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 3,28 (td, *J* = 6,42, 3,30 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 11,00, 6,60 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 13,20 Hz, 2H), 3,76 - 3,82 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,84 - 3,90 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 8,43, 2,20 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H).

5 **Intermedio B69: *N'*-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-imetilglicinamida**



Etapa A/Intermedio B70: *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-(4-metil-3-nitrofenil)glicinamida

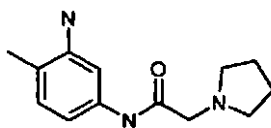


- 10 A una solución de 2-metil-4-amino nitro benceno (5,00 g, 32,3 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadieron trietilamina (12 ml, 97 mmol, 3 equiv.), dimetilaminopiridina (aprox. 500 mg) y hidrocloreuro de cloruro de dimetilaminoacetilo (6,50 g, 41,1 mmol, 1,25 equiv.). La solución transparente resultante se agitó 24 horas, momento en el que se añadió más cantidad de hidrocloreuro de cloruro de dimetilaminoacetilo (1,50 g, 9,5 mmol, 0,30 equiv.).
15 Después de 24 h más, la reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (metanol de 0 a 10%/CH₂Cl₂) para dar *N*²,*N*²-dimetil-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)glicinamida (7,0 g, 29,5 mmol, rendimiento de 91%) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,40 (s, 6 H), 2,55 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,32, 2,29 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H).

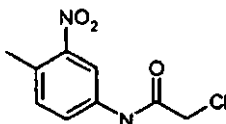
Etapa B/Intermedio B69: *N*¹-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida

- 20 Se disolvió *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-(4-metil-3-nitrofenil)glicinamida (7,0 g, 19,5 mmol) en acetato de etilo y se añadió Pd a 10%/C (500 mg). La reacción se puso en un aparato de hidrogenación Fischer-Porter y se trató con 50 psi de gas de H₂ durante una noche. Después de purgar con N₂, la solución de reacción se pasó a través de un lecho de Celite para proporcionar *N*¹-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida analíticamente pura (6,0 g, 29,0 mmol, rendimiento de 98%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,96 (s, 3H), 2,24 (s, 6 H), 2,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,63 (dd, *J* = 8,05, 2,01 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H).

Intermedio B71: *N*-(3-amino-4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida



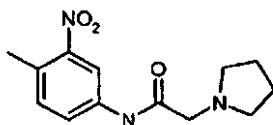
Etapa A/Intermedio B72: 2-cloro-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)acetamida



- 30 Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (1,0 g, 6,58 mmol, Lancaster), trietilamina (2,00 g, 19,7 mmol, Aldrich) y cloruro de cloroacetilo (0,96 g, 8,55 mmol) en THF (50 ml) se agitó durante una noche a ta. La reacción se lavó con HCl 1 M (50 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se puso a alto vacío para dar 2-cloro-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)acetamida (1,35 g, 90%). IEN-EM (M+H)⁺ = 229.

35

Etapa B/Intermedio B73: *N*-(4-metil-3-nitrofenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida

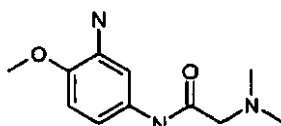


5 Una solución de 2-cloro-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)acetamida (1,0 g, 4,39 mmol), carbonato potásico (3,63 g, 26,3 mmol), pirrolidina (0,93 g, 13,2 mmol, Aldrich) y KI catalítico (- 100 mg, Aldrich) en THF anhidro (50 ml) se calentó durante 3 h a 60 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo de redisolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 10%/diclorometano) para proporcionar *N*-(4-metil-3-nitrofenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida (0,86 g, 75%). IEN-EM (M+H)⁺ = 264.

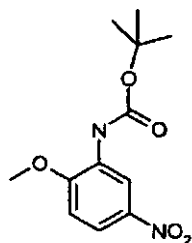
Etapa C/Intermedio 71: *N*-(3-amino-4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida

10 Una solución de *N*-(4-metil-3-nitrofenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida (0,86 g, 3,27 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se hidrogenó con Pd a 10%/C (- 0,200 g, Lancaster) a 50 psi durante una noche. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite, se aclaró con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *N*-(3-amino-4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida (0,72 g, 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 (dt, *J* = 6,55, 3,23 Hz, 4 H) 1,95 (s, 3H) 2,53 (t, *J* = 5,86 Hz, 4 H) 3,13 (s, 2H) 4,78 (s, 2H) 6,62 (dd, *J* = 7,87, 2,01 Hz, 1H) 6,76 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H) 6,93 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H) 9,23 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 234.

15 **Intermedio B74: *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida**

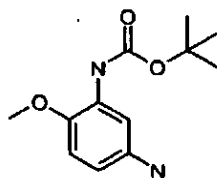


Etapa A/Intermedio B75: [2-(metiloxi)-5-nitrofenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



20 A una solución de 2-(metiloxi)-5-nitroanilina (10 g, 60 mmol, Aldrich) en THF anhidro (300 ml) se le añadieron trietilamina (12,05 g, 120 mmol, Aldrich) y dicarbonato de di-terc-butilo (15,6 g, 70 mmol, Aldrich) con DMAP catalítico (-0,100 g). Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró a presión reducida, se redisolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con ácido cítrico a 10% (100 ml). Después, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el [2-(metiloxi)-5-nitrofenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo en bruto se puso a alto vacío y se usó sin purificación adicional. IEN-EM (M+H)⁺ = 269.

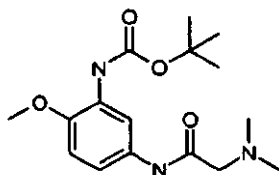
25 Etapa B/Intermedio B76: [5-amino-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



30 Una solución de [2-(metiloxi)-5-nitrofenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (6 g, 22 mmol) en etanol absoluto (150 ml) se hidrogenó con Pd a 10%/C (- 1,00 g, Lancaster) a 50 psi durante una noche. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite, se aclaró con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [5-amino-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,8 g, 90%) en forma de un sólido de color

castaño. IEN-EM (M+H)⁺ = 239.

Etapa C/Intermedio B77: [5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

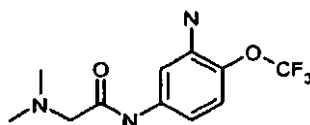


5 A una solución de [5-amino-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,5 g, 2,1 mmol) en 1:1 de THF/DCE (100 ml) se le añadieron trietilamina (1,28 g, 12,6 mmol, Aldrich), hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoacetilo (0,66 g, 4,20 mmol, Alfa Aesar) y DMAP catalítico. Después de una noche de agitación a 65 °C, la mezcla de reacción en bruto se lavó con salmuera (50 ml), se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 5%/diclorometano) para proporcionar [5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 65%) en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM (M+H)⁺ = 324.

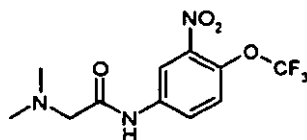
10 Etapa D/Intermedio 74: *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida

15 Una solución de [5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 1,36 mmol) y ácido trifluoroacético (1,55 g, 13,6 mmol, Aldrich) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción en bruto se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml), se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,29 g, 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 6 H) 2,99 (s, 2H) 3,80 (s, 3H) 5,29 (s, 2H) 6,68 - 6,74 (m, 1H) 7,03 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H) 7,22 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H) 9,49 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 224.

Intermedio 78: *N*¹-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida



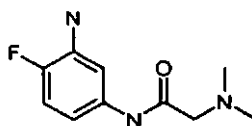
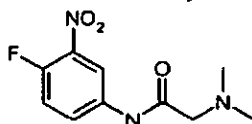
Etapa A/Intermedio 79: *N*¹-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida



20 A una solución de 2-trifluorometoxi-4-amino nitro benceno (5,00 g, 22,5 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadieron trietilamina (12,2 ml, 90 mmol, 4,0 equiv.), dimetilaminopiridina (aprox. 500 mg) y hidrocloreto de cloruro de dimetilaminoacetilo (5,3 g, 33,8 mmol, 1,50 equiv.). La solución transparente resultante se agitó durante 24 horas y se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (metanol de 0 a 10%/CH₂Cl₂) para dar *N*¹-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (4,54 g, 14,8 mmol, rendimiento de 66%) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 6 H), 3,11 (s, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,97, 1,28 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 9,06, 2,65 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,74 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H).

Etapa B/Intermedio B78: *N*¹-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida

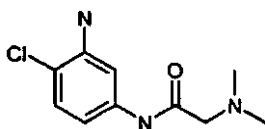
30 Se disolvió *N*¹-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (4,5 g, 14,7 mmol) en acetato de etilo y se añadió Pd a 10%/C (1,2 g). La reacción se puso en un aparato de hidrogenación Fischer-Porter y se trató con 50 psi de gas de H₂ durante una noche. Después de purgar con N₂, la solución de reacción se pasó a través de un lecho de Celite para proporcionar *N*¹-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida analíticamente pura (3,90 g, 14,1 mmol, rendimiento de 96%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 6 H), 2,99 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,70 (dd, *J* = 8,88, 2,47 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,70, 1,37 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

Intermedio B80: *N*¹-(3-amino-4-fluorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida**Etapa A/Intermedio B81: *N*¹-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida**

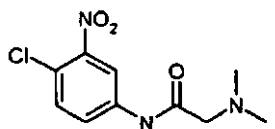
- 5 A una solución de 4-fluoro-3-nitroanilina (2,48 g, 15,9 mmol) en 1:1 de THF/DCE (200 ml) se le añadieron piridina (7,54 g, 95,4 mmol, Aldrich), hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoacetilo (0,66 g, 4,20 mmol, Lancaster) y DMAP catalítico (~ 0,100 g). Después de calentar a 65 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 5%/diclorometano) para proporcionar *N*¹-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (3,0 g, 78%) en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM (M+H)⁺ = 242.

Etapa B/Intermedio 80: *N*¹-(3-amino-4-fluorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida

- 15 Una solución de *N*¹-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (3,0 g, 12,4 mmol), Pd a 10%/C (~0,500 g, Lancaster) en etanol absoluto (100 ml) se agitó en una atmósfera de 50 psi de H_{2(g)} durante una noche. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite, se aclaró con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *N*¹-(3-amino-4-fluorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (2,23 g, 85%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 6 H) 2,97 (s, 2H) 5,09 (s, 2H) 6,64 (ddd, *J* = 8,74, 3,98, 2,66 Hz, 1H) 6,83 (dd, *J* = 11,26, 8,70 Hz, 1H) 7,15 (dd, *J* = 8,42, 2,56 Hz, 1H) 9,40 (s, 1H).

Intermedio B82: *N*¹-(3-amino-4-clorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida

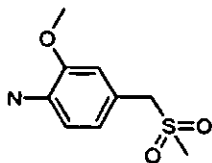
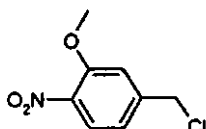
- 20 Etapa A/Intermedio B83: *N*¹-(4-cloro-3-nitrofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida



- 25 A una solución de 4-cloro-3-nitroanilina (1,0 g, 5,81 mmol) en 1:1 de THF/DCE (200 ml) se le añadieron trietilamina (3,53 g, 34,9 mmol, Aldrich), hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoacetilo (1,82 g, 11,6 mmol, Alfa Aesar) y DMAP catalítico (Aldrich). Después de calentar durante una noche a 65 °C, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se evaporó y purificó por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 5%/diclorometano) para proporcionar *N*¹-(4-cloro-3-nitrofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (1,0 g, 67%) en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM (M+H)⁺ = 258.

Etapa B/Intermedio B82: *N*¹-(3-amino-4-clorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida

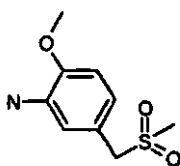
- 30 Una solución de *N*¹-(4-cloro-3-nitrofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (1,0 g, 3,89 mmol), SnCl₂ x 2H₂O (5,26 g, 23,3 mmol, Aldrich) y HCl 1 M (2 ml, Aldrich) en etanol absoluto (100 ml) se dejó en agitación a TA durante una noche. La reacción se diluyó con metanol (100 ml) y se detuvo con NaHCO₃ saturado (200 ml). Después de agitar durante 2 h a ta, la emulsión se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se evaporó. Después, el residuo se resuspendió en diclorometano (200 ml), se lavó con agua (200 ml), la fase orgánica se concentró por evaporación rotatoria y se puso a alto vacío para proporcionar *N*¹-(3-amino-4-clorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,9 g, 55%) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 6 H) 2,99 (s, 2H) 5,29 (s, 2H) 6,68 - 6,74 (m, 1H) 7,03 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H) 7,22 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H) 9,49 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 228.

Intermedio B84: 2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonyl)metil]anilina**Etapa A/Intermedio B85: 4-(clorometil)-2-(metiloxi)-1-nitrobenzeno**

- 5 A una solución de alcohol 3-metoxi-4-nitrobencílico (3,0 g, 16,4 mmol) en 150 ml de diclorometano se le añadió trifenilfosfina (5,6 g, 21,3 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *N*-clorosuccinimida (2,8 g, 21,3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó cuidadosamente a 50 °C durante 2 h. La reacción se vertió en una solución acuosa de carbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano y después acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar cloruro de 3-metoxi-4-nitrobencilo (2,76 g, 84%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Etapa B/Intermedio B84: 2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonyl)metil]anilina

- 15 A una solución de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobencilo (2,76 g, 13,7 mmol) en 20 ml de etanol absoluto se le añadió sal sódica del ácido metanosulfónico (1,0 g, 27,4 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad, después se redisolviéron en etanol absoluto, se añadió paladio a 10% sobre carbono (500 mg) y la reacción se puso en el aparato de hidrogenación Fischer-Porter y se trató con 50 psi de gas de H₂ durante una noche para proporcionar 2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonyl)metil]anilina (2,46 g, 83%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,1, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

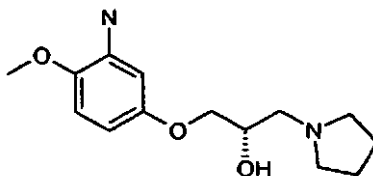
Intermedio B86: 2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)metil]anilina

- 25 Etapa A/Intermedio B87: 4-(clorometil)-1-(metiloxi)-2-nitrobenzeno
-
- 30 A una solución de 4-metoxi-3-nitrobencílico alcohol (4,9 g, 24,4 mmol) en 150 ml de diclorometano se le añadió trifenilfosfina (4,2 g, 31,7 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *N*-clorosuccinimida (8,3 g, 31,7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó cuidadosamente a 50 °C durante 2 h. La reacción se vertió en una solución acuosa de carbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano y después acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos como eluyente para dar cloruro de 4-metoxi-3-nitrobencilo (3,09 g, 63%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

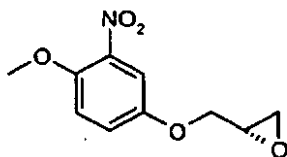
Etapa B/Intermedio B86: 2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)metil]anilina

A una solución de cloruro de 4-metoxi-3-nitrobencilo (3,09 g, 15,3 mmol) en 75 ml de etanol absoluto se le añadió sal sódica del ácido metanosulfínico (3,1 g, 30,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad, después se redisolviaron en etanol absoluto y se añadió paladio a 10% sobre carbono (500 mg) y la reacción se puso en el aparato de hidrogenación Fischer-Porter y se trató con 50 psi de gas de H₂ durante una noche para dar 2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)metil]anilina (1,7 g, 52%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,2, 2,2, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Intermedio B88: (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(1-pirrolidinil)-2-propanol



Etapa A/Intermedio B89: (2S)-2-([4-(metiloxi)-3-nitrofenil]oxi)metiloxirano

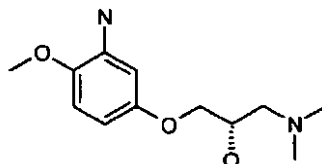


En DMF (10 ml), se añadieron 4-metoxi-3-nitro-fenol(4-hidroxi-2-nitro-anisol) (2,2 g, 12,9 mmol), (S)-(+)-Glicidil-3-nitrobencenosulfonato (10,0 g, 39,6 mmol) y fluoruro de cesio (9,8 g, 64,5 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche y a la solución enfriada se le añadió LiCl ac. (500 ml, 5%). Después de agitar durante 10 min, la filtración proporcionó (2S)-2-([4-(metiloxi)-3-nitrofenil]oxi)metiloxirano en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, rendimiento de 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,76 (dd, *J* = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 2,90 - 2,94 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,92 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,28 (dd, *J* = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

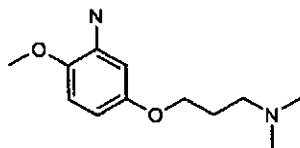
Etapa B/Intermedio B88: (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(1-pirrolidinil)-2-propanol

En un tubo cerrado herméticamente se pusieron (2S)-2-([4-(metiloxi)-3-nitrofenil]oxi)metiloxirano (1,0 g, 4,4 mmol), pirrolidina (3,2 g, 44 mmol) e isopropanol (20 ml). La mezcla se calentó en microondas a 140 °C durante 10 min. La eliminación del isopropanol proporcionó el producto en bruto que se puso en etanol (100 ml) con paladio a 10% sobre carbono (0,5 g). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación en una atmósfera de H₂ a 60 psi durante una noche. La filtración eliminó el catalizador y la concentración proporcionó (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(1-pirrolidinil)-2-propanol (1,1 g, rendimiento de 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 (ddd, *J* = 6,4, 3,5, 3,3 Hz, 4 H), 2,47 - 2,50 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 4 H), 2,64 (dd, *J* = 12,3, 5,7 Hz, 1H), 3,63 - 3,71 (m, 4 H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,83 - 3,89 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

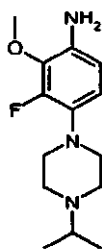
Intermedio B90: (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(dimetilamino)-2-propanol



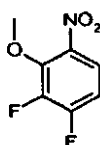
De una manera análoga a la preparación de (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(1-pirrolidinil)-2-propanol (Intermedio B88), se preparó (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(dimetilamino)-2-propanol (aprox. 0,660 g) a partir de (2S)-2-([4-(metiloxi)-3-nitrofenil]oxi)metiloxirano (1,7 g) y dimetilamina. IEN-EM (M+H)⁺ = 241,2.

Intermedio B91: 5-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]-2-(metiloxi)anilina

5 En 2-butanona (200 ml) se añadieron 4-(metiloxi)-3-nitrofenol (6,0 g, 26,7 mmol), hidrocloreto de cloruro de 3-dimetilaminopropilo (12,6 g, 80,0 mmol), carbonato potásico (16,6 g, 120,2 mmol) y TBAI (0,5 g). La reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 48 h. Después de concentración el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó la dimetil(3-[[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]oxi]propil)amina purificada, y el producto se disolvió en etanol (100 ml) con la adición de paladio a 10% sobre carbono (0,5 g). La reacción se mantuvo en agitación en una atmósfera de H₂ a 60 psi durante el fin de semana. Después de liberar la presión H₂, la filtración eliminó el catalizador y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]-2-(metiloxi)anilina (5,3 g, rendimiento de 90%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 -1,81 (m, 2H), 2,11 (s, 6 H), 2,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,63 - 4,73 (m, 2H), 6,02 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

15 Intermedio B92: 3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

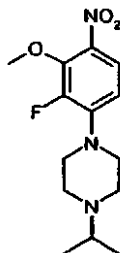
Etapa A/Intermedio B93: 1,2-difluoro-3-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno



20 A una solución de 2,3-difluoro-6-nitrofenol (15,01 g, 85,8 mmol) en dimetilformamida anhidra (120 ml) se le añadió cuidadosamente carbonato potásico (16,6 g, 120 mmol) y yoduro de metilo (6,63 ml, 107 mmol). La suspensión resultante se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con LiCl a 5%, se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 1,2-difluoro-3-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno en forma de un aceite amarillo (14,7 g, rendimiento de 91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,13 (s, 3H), 7,00 (td, *J* = 9,07, 7,15 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 9,35, 5,32, 2,20 Hz, 1H).

25

Etapa B/Intermedio B94: 1-[2-fluoro-3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina



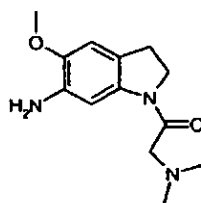
Un matraz a presión se cargó con 1,2-difluoro-3-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (3,5 g, 18,5 mmol), dimetilsulfóxido (100 ml), isopropil piperazina (5,41 ml, 22,2 mmol) y carbonato potásico (5,1 g, 37,04 mmol). La suspensión resultante se

calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la solución de color naranja se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (MeOH de 0 a 10%/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃) para proporcionar 1-[2-fluoro-3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina, en forma de un sólido de color amarillo (5,7 g, rendimiento cuant.). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,71 (s, 4 H), 2,76 (s, 1H), 3,29 (s, 4 H), 4,03 (s, 3H), 6,64 (dd, *J* = 9,53, 8,07 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,35, 2,02 Hz, 1H).

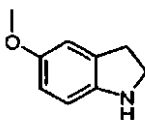
Etapa C/Intermedio B92: 3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

A una solución de 1-[2-fluoro-3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina (5,70 g, 19,2 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió hidrazina (4,2 ml, 134 mmol), cloruro de hierro (III) (0,78 g, 4,18 mmol) y carbón activado (6 g). La suspensión resultante se calentó a 60 °C y se mantuvo durante una noche. A la mañana siguiente, la suspensión se filtró y se concentró en un residuo. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaCl (ac.) sat. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se recogió para dar un residuo a presión reducida, para proporcionar 3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (3,6 g, rendimiento de 70%) de pureza suficiente para uso directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0,97 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,49 - 2,55 (m, 4 H), 2,57 - 2,67 (m, *J* = 6,60, 6,60, 6,60, 6,60 Hz, 1H), 2,74 - 2,82 (m, 4 H), 3,69 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,36 (dd, *J* = 8,80, 1,83 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 8,80 Hz, 1H).

Intermedio B95: 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

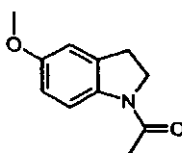


Etapa A/Intermedio B96: 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



Un matraz de fondo redondo, 4 bocas y 22 l equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico y un termopozo se cargó con 5-metoxiindol disponible en el mercado (750 g, 5,1 mol) y ácido acético (3,75 l). La solución resultante se enfrió a 10 °C con un baño de hielo. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (640 g, 10,2 mol, 2 equiv.) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 25 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió lentamente agua (2,2 l). La mezcla se basificó a pH >12 con NaOH a 50% (-5,3 l, adición lenta para evitar espumación, temperatura mantenida por debajo de 30 °C). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 12 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (760 g, pureza >90%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

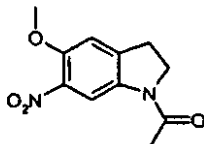
Etapa B/Intermedio B97: 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



Un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 22 l equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y un termopozo se cargó con 5-metoxiindol (1520 g, aprox. 10,2 mol) producido de acuerdo con la Etapa A, inmediatamente anterior y diclorometano (15 l). A la solución se le añadió 4-dimetilaminopiridina (50 g, 0,446 mol), seguido de adición lenta de anhídrido acético (1051 ml, 11,22 mol, 1,1 equiv, manteniendo reflujo cuidadoso del disolvente). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 l), después se lavó con agua (15 l) y una solución saturada de bicarbonato sódico (15 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar un sólido en bruto, que se trituró en heptano (4 l) para proporcionar 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (1800 g, rendimiento

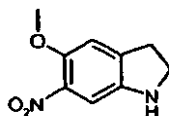
de 92% en dos etapas). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 2,21 (s, 3H).

Etapa C/Intermedio B98: 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



- 5 Un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 22 l equipado con un agitador magnético y un termopozo se cargó con 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (300 g, 1,56 mol) preparado de acuerdo con la Etapa B, inmediatamente anterior, y anhídrido acético (12 l). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C después se añadió gota a gota ácido nítrico (70%, 100 ml, 1,56 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se enfrió a 0 °C.
- 10 El sólido formado se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (200 ml) y MTBE (200 ml), después se secó en un horno para dar 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo (239 g, rendimiento de 65%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,14 (s, 3H).

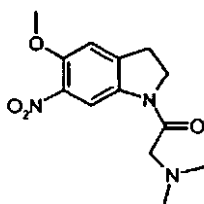
Etapa D/Intermedio B99: 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



- 15 Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y un termopozo se cargó con 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (954 g, 4,04 mol), producido de acuerdo con la Etapa C, inmediatamente anterior, y ácido clorhídrico acuoso 6 N (9,5 l). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h (se volvió una solución transparente después de 2 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido sódico (50% p/p) para ajustar el pH a 10. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato potásico (10 l) y salmuera (10 l), después se secó sobre sulfato sódico, se evaporó al vacío para proporcionar 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (737 g, 94%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 RMN ¹H (DMSO 300 MHz) δ 7,11 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,59 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,97 (t, 2H).

Etapa E/Intermedio B100: *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina

25



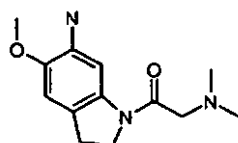
- Un matraz de fondo redondo, 4 bocas y 22 l, equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico y un termopozo, se cargó con cloruro de cloroacetilo (605 ml, 857,5 g, 7,59 mol, 2 equiv.), carbonato potásico en polvo (1153,7 g, 8,36 mol, 2,2 equiv.) y diclorometano (10 l). La suspensión resultante se enfrió con un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (737 g, 3,795 mol en 4 l de diclorometano) producido de acuerdo con la etapa D, inmediatamente anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se filtró por filtración al vacío. El sólido se recogió (una mezcla de producto y sales inorgánicas), se suspendió en agua (10 l) y se filtró de nuevo. El sólido se lavó con agua (3 x 1 l) y diclorometano (2 x 1 l), se secó en el horno para dar 1-(cloroacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo (750 g). Los filtrados de ambas filtraciones se combinaron y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato potásico (2 x 10 l) y salmuera (5 l), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar un sólido en bruto, que se trituró en MTBE (1 l) para proporcionar un segundo cultivo de 1-(cloroacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (260 g). El producto combinado fue 1010 g (rendimiento de 98%).
- 30 Un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 22 l equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y un termopozo se cargó con 1-(cloroacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (500 g, 1,852 mol), como se ha descrito inmediatamente antes, carbonato potásico (767 g, 5,556 mol, 3 equiv.), tetrahidrofurano (7,5 l) y agua (3,75 l). Después, se añadió en una porción sal hidrocioruro de dimetilamina (453 g, 5,556 mol, 3 equiv.). La mezcla
- 35
- 40

5 resultante se calentó a reflujo durante 4 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Dos reacciones del mismo tamaño se combinaron. El disolvente orgánico (THF) se eliminó al vacío y la suspensión resultante se filtró por filtración al vacío. El sólido se recogió, se trituró en metanol para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina en forma de un sólido de color amarillo (740 g). Los licores madre de la trituración de metanol se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido en bruto, que se repartió entre acetato de etilo (10 l) y agua (10 l). El sólido insoluble se retiró por filtración a través de Celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 l), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar un sólido, que se trituró en heptano (2 l) para dar un segundo cultivo de *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (220 g). La cantidad combinada de producto fue 960 g (rendimiento de 93%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,59 (s, 6 H), 3,24 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,19 (t, *J* = 8,52 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Etapa F/Intermedio B95: 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

15 En un reactor a presión de 18 l se agitó una solución de *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (499 g, 1,79 mol), producido de acuerdo con la etapa E, inmediatamente anterior, en metanol (6 l) y acetato de etilo (6 l), en una atmósfera de 25 psi de hidrógeno en presencia de Pd a 10%/C (50 g, que contenía 50% de agua) hasta que no se consumió más hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre una torta de Celite y la torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano (20 l). Los disolventes se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar un sólido en bruto, que se trituró en metil *tert*-butil éter (2 l) para dar 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (380 g, rendimiento de 85%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 2,95 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,05 (t, *J* = 8,25 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

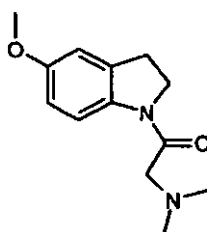
Intermedio B95: 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (Primera síntesis alternativa)



25

Etapa A/Intermedio B126 (Primera síntesis alternativa):

N,N-dimetil-2-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina



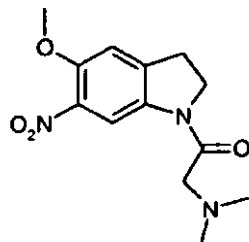
30 Una suspensión de hidrocloreto de 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (94,5 g, 509 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro de α-bromoacetilo (120 g, 764 mmol) y K₂CO₃ (78 g, 560 mmol) en CH₂Cl₂ (750 ml) a 0 °C. Después de la adición, la suspensión se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La reacción se lavó con agua y se filtró. El residuo (asumido que era K₂CO₃) se aclaró con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color pardo (135 g, 98%).

35

El sólido de color pardo (135 g, 499 mmol) se disolvió en DCM (500 ml), se enfrió a 0 °C, después se trató con K₂CO₃ (139 g, 999 mmol) y 650 ml de dimetilamina 2 M en THF. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se filtró. El sólido resultante se lavó con DCM. Los filtrados combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina en forma de un sólido de color gris (111 g, 95%). IEN-EM (M+H)⁺ = 235.

40

Etapa B/Intermedio B100: *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (**Primera síntesis alternativa**)



- 5 A una solución de NaNO_3 (43,9 g, 516 mmol) en TFA (250 ml) se le añadió *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (11,6 g, 49 mmol) en TFA (50 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1000 ml), el TFA y algo de agua se eliminaron a presión reducida (el volumen se redujo a 400 ml), la mezcla de reacción se ajustó a pH = 11 mediante la adición de NaOH 2 N (la mezcla se volvió turbia) y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (2 x 300 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y los disolventes se eliminaron a presión reducida para producir *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (130 g, 99%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,24 (s, 6 H), 3,15 - 3,24 (m, 4 H), 3,86 (s, 3H), 4,18 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).
- 10

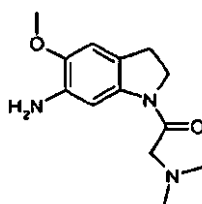
Este protocolo podría repetirse para generar mayores cantidades de *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina que podrían transferirse en la secuencia sintética en forma de lotes etiquetados.

- 15 Etapa C/Intermedio B95: 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (**Primera Síntesis Alternativa**)

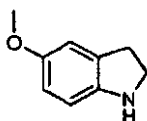
- Una suspensión de *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (26,6 g, 95 mmol), cloruro de hierro (III) (3,09 g, 19,05 mmol), carbono activado (25 g, 95 mmol) e hidrato de hidrazina (37,4 ml, 762 mmol) en metanol (500 ml) se calentó a 65 °C y se mantuvo durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite mientras aún estaba caliente y todo el metanol se eliminó a presión reducida. Los sólidos se repartieron entre acetato de etilo (aprox. 1 l) y cloruro sódico saturado (aprox. 1 l) y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (aprox. 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida, y los sólidos obtenidos se trituraron con hexanos/éter dietílico y se filtraron para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (16,46 g, rendimiento de 69,3%) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 2,95 (t, J = 8,25 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).
- 20
- 25

Intermedio B95 (Segunda Síntesis Alternativa):

1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

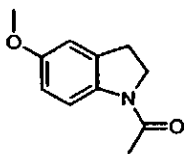


- 30 Etapa A/Intermedio B96 (Segunda Síntesis Alternativa): 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



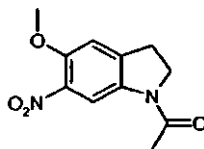
- A temperatura ambiente, a una solución de 5-(metiloxi)-1H-indol (12 g, 81,5 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético (150 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (10,25 g, 163 mmol, 2,0 equiv.) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (8,91 g, rendimiento de 45%) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).
- 35

Etapa B/Intermedio B97 (Segunda Síntesis Alternativa): 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



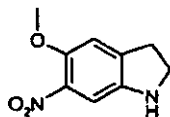
5 A una solución de 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (8,9 g, 59,8 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético (120 ml) se le añadió gota a gota anhídrido acético (6,1 g, 59,8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15 minutos. La reacción se interrumpió vertiéndola en agua (100 ml). Después de un periodo de refrigeración, se formó un precipitado de color gris, el precipitado se filtró con un embudo Buchner y se enjuagó con agua para proporcionar 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (10,5 g, rendimiento de 91%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 2,21 (s, 3H).

Etapa C/Intermedio B98 (Segunda Síntesis Alternativa): 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



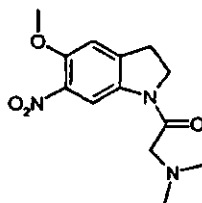
10 A una solución de 5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (10,4 g, 54,4 mmol, 1,0 equiv.) en anhídrido acético (150 ml) se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (3,43 g, 54,4 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó durante 1 hora a t.a. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado de color amarillo que se formó, se filtró con un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo (8,0 g, rendimiento de 62%). RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz) δ 8,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,14 (s, 3H).

Etapa D/Intermedio B99 (Segunda Síntesis Alternativa): 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



20 A la solución de HCl conc. (20 ml) en metanol (40 ml) se le añadió 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (7,8 g, 33 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se eliminó al vacío, el residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se formó un precipitado de color pardo. El precipitado se filtró con un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color pardo (6,1 g, rendimiento de 94%). RMN ¹H (DMSO 300 MHz) δ 7,11 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,97 (t, 2H).

Etapa E/Intermedio B100 (Segunda Síntesis Alternativa): *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina



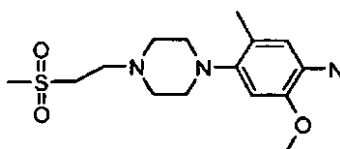
30 A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,00 g, 5,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió diisopropiletilamina soportada por polímero (Argonaut Technologies Inc., 4,0 g, aprox. 15 mmol de base) y cloruro de bromoacetilo (0,650 ml, 7,82 mmol). La solución resultante se agitó durante tres horas y se filtró a través de un lecho de Celite. Se eliminó diclorometano a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). A la solución se le añadió dimetilamina en forma de una solución 2,0 M en tetrahidrofurano (60 mmol, Aldrich) y la solución resultante se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida

y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (MeOH a 0-10%/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃) para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina en forma de un sólido de color amarillo (1,20 g, 4,33 mmol, rendimiento de 84%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,59 (s, 6 H), 3,24 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,19 (t, *J* = 8,52 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

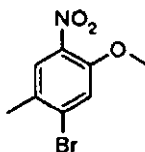
5 Etapa F/Intermedio B95 (Segunda Síntesis Alternativa): 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

A una solución de *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (1,0 g, 3,58 mmol) en metanol (30 ml) se le añadieron carbono activado (1,0 g), cloruro de hierro (III) (0,120 mg, 0,2 equiv.) e hidrato de hidrazina (0,800 ml, 25 mmol, 7,0 equiv.). La suspensión resultante se calentó a 60 °C y se mantuvo durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se filtró, se recogió a un residuo a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Los volátiles se eliminaron y la 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina obtenida se aisló en forma de un sólido de color blanco de pureza suficiente para su uso en transformaciones posteriores (0,550 g, 2,20 mmol, rendimiento de 62%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 2,95 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,05 (t, *J* = 8,25 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

Intermedio B101: 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]anilina

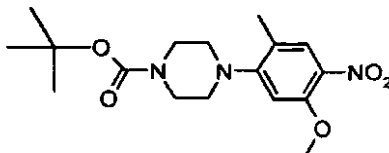


Etapa A/Intermedio B102: 1-bromo-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno



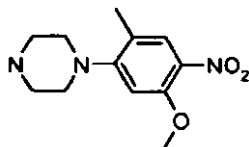
20 A 2-metil-5-(metiloxi)-4-nitroanilina (18,3 g, 100,45 mmol) en 200 ml de acetonitrilo se le añadió *t*-butilnitrito (23,8 g, 231 mmol). A la solución en agitación se le añadió bromuro de cobre (II) (53,85 g, 241 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas. El acetonitrilo se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se repartió entre éter y HCl 1 N (ac.). La fase de éter se lavó varias veces con HCl 1 N (ac.), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se recogió en forma de una suspensión en 1:10 de éter/hexanos y se filtró. Los sólidos se lavaron con 1:10 de éter/hexanos y se secaron al vacío para dar 1-bromo-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (19 g, 77,22 mmol, 77%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa B/Intermedio B103: 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



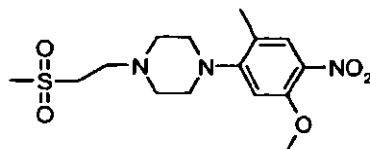
30 A una solución agitada de 1-bromo-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (9 g, 36,6 mmol) en 180 ml de dioxano se le añadieron Pd₂(dba)₂ (2,14 g, 2,34 mmol), XANTPHOS (2,12 g, 3,65 mmol), carbonato de cesio (50 g, 153,6 mmol) y 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (13,6 g, 73,15 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 24 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y la mezcla en bruto se recogió en éter y se filtró para eliminar carbonato de cesio. El éter se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,83 g, 13,75 mmol, 38%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,52 - 3,63 (m, 4 H), 2,88 - 2,99 (m, 4 H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa C/Intermedio B104: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



5 A una solución agitada de 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,8 g, 13,67 mmol) en 80 ml de diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (- 5,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto en bruto se recogió en 50 ml de metanol y se neutralizó con metóxido sódico 0,5 N. Se añadieron 12 g de Gel de Sílice y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (3,43 g, 13,53 mmol, 98%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,75 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,08 - 3,18 (m, 8 H), 2,15 - 2,21 (m, 3H).

10 Etapa D/Intermedio B105: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina

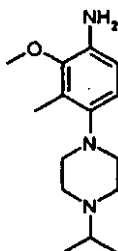


15 A 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,300 g, 1,2 mmol) en 10 ml de dioxano se le añadió, etenil metil sulfona (0,32 g, 3 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, seguido de un lavado de los sólidos con un 30% de éter en hexanos para dar 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (0,257 g, 0,72 mmol, 60%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ. ppm 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 9 H), 2,71 -2,82 (m, 4 H), 2,23 (s, 3H).

Etapa E/Intermedio B101: 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina

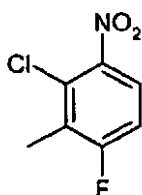
20 Se puso 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (0,257 g, 0,72 mmol) en un vial alto de 40 ml y se disolvió en 10 ml de 1:1 de acetato de etilo/metanol. Se añadió Platino(sulfurado) a 5% en peso/C (0,165 g, 0,043 mmol), seguido rápidamente de un septo con tapa de rosca. El vial se evacuó y se cargó con nitrógeno seis veces para eliminar cualquier oxígeno. Después, el vial se presurizó con hidrógeno (globo) y la solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, el recipiente se evacuó y se cargó con nitrógeno seis veces para eliminar cualquier hidrógeno. La solución se filtró a través de Celite y se evaporó para proporcionar 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina (0,194 g, 0,59 mmol, 82%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-δ ppm 6,54 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,30 - 3,37 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,91 -2,98 (m, 6 H), 2,82 - 2,90 (m, 4 H), 2,15 (s, 3H).

Intermedio B106: 3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina



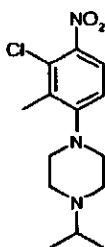
30

Etapa A/Intermedio B107: 2-cloro-4-fluoro-3-metil-1-nitrobenzoceno



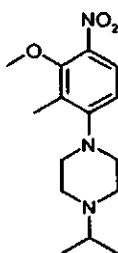
5 A una solución enfriada con hielo de 1-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoceno (1 ml, 8,24 mmol) en ácido sulfúrico (18 M, 10 ml) se le añadió K_2NO_3 (0,87 g, 8,65 mmol) en forma de una solución en ácido sulfúrico (18 M, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se recogieron a un residuo a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre SiO_2 para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-3-metil-1-nitrobenzoceno (1,4 g, bruto) de pureza suficiente para su uso en la siguiente transformación.

Etapa B/Intermedio B108: 1-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina



10 A la solución de 2-cloro-4-fluoro-3-metil-1-nitrobenzoceno (12,5 g, 64,8 mmol, 1,2 equiv.) e isopropil-piperazina (10,8 g, 53,98 mmol, 1 equiv.) en 90 ml de DMSO anhídrido se le añadió K_2CO_3 en polvo (37 g, 269 mmol, 5 equiv.). La mezcla se agitó a 40-50 °C durante una noche antes de verterla en 200 ml de hielo-agua. Los precipitados se recogieron y se purificaron por cromatografía sobre SiO_2 para proporcionar 1-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina en forma de un sólido de color amarillo (12,7 g, Rendimiento de 79%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95-1,05 (d, $J = 6,53$ Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,60-2,72 (m, 5H), 2,89-2,95 (m, 4H), 6,87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Etapa C/Intermedio B109: 1-(1-metiletil)-4-[2-metil-3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



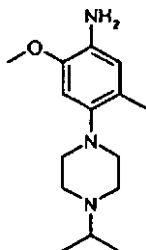
20 A una solución de 1-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina (12,6 g, 42,4 mmol, 1 equiv.) en 120 ml de DMF se le añadió metóxido sódico (1,12 g, 21 mmol, 0,5 equiv.) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de metóxido sódico (4,61 g, 85 mmol, 2 equiv, x 2) a 0 °C. La mezcla se calentó a 35 °C durante una noche. A la mañana siguiente, la mezcla se diluyó con agua, se secó y se recogió para dar un residuo a presión reducida. La recristalización en acetato de etilo proporcionó 1-(1-metiletil)-4-[2-metil-3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (10,8 g, rendimiento de 87,1%) de pureza suficiente para su uso en transformaciones químicas posteriores. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,12 (d, $J = 6,53$ Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,68-2,74 (m, 4H), 2,98-3,09 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

Etapa D/Intermedio B106: 3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

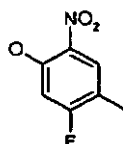
30 Una mezcla de 1-(1-metiletil)-4-[2-metil-3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (5,5 g, 18,7 mmol) y Ni Raney (2 g) en 200 ml de MeOH se agitó en una atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida para proporcionar 3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina en forma de un

sólido de color blanco (4,50 g, rendimiento de 91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,73-2,67 (m, 5H), 2,89 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Intermedio B110: 5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

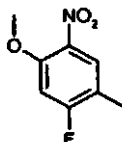


5 Etapa A/Intermedio B111: 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenol



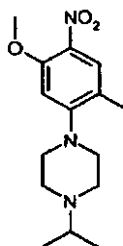
Se disolvió 3-fluoro-4-metilfenol (3,66 g, 29,0 mmol) en dicloroetano (32 ml) y se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,935 g, 2,90 mmol). Se diluyó ácido nítrico a 70% (3,7 ml, 58 mmol) con agua (33 ml) para preparar una solución a 7% de ácido nítrico. Esta solución se añadió a la mezcla de reacción que después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h momento en el que la reacción se consideró completa por TLC. La reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenol en forma de un sólido de color amarillo (2,83 g, 57%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,10 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

15 Etapa B/Intermedio B112: 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzono



Se disolvió 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenol (2,83 g, 16,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). Se añadieron carbonato potásico (3,4 g, 25 mmol) y yodometano (1,2 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se vertió en agua y se agitó hasta que los sólidos se precipitaron. Los sólidos se filtraron y se fritaron al aire para dar 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzono sin purificación adicional (2,76 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H).

Etapa C/Intermedio B113: 1-(1-metiletil)-4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



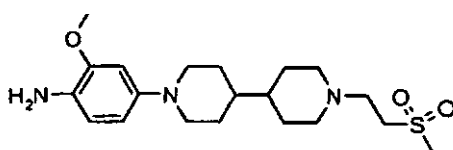
25 A una solución de 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzono (1,3 g, 7,03 mmol) en dimetilsulfóxido se le añadieron carbonato potásico (1,9 g, 14,0 mmol) e isopropilpiperazina (2,0 ml, 14 mmol). La suspensión resultante se calentó a 70 °C durante 12 horas, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases de éter se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 1-(1-metiletil)-4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (1,78 g,

rendimiento de 86%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,24 (s, 3H), 2,72 (s, 4 H), 2,79 (s, 1H), 3,06 (s, 4 H), 3,93 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

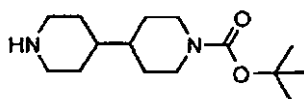
Etapa D/Intermedio B110: 5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

5 A una solución de 1-(1-metiletil)-4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (1,78 g, 6,08 mmol) en metanol (75 ml) se le añadieron hidrazina (1,33 ml, 7,0 mmol), cloruro de hierro (III) (0,200 g, 1,22 mmol) y carbón activado (2 g). La suspensión resultante se calentó a 60 °C y se mantuvo durante una noche. A la mañana siguiente, la suspensión se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaCl sat. (ac.). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se recogió para dar un residuo a presión reducida para proporcionar 5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (1,50 g, rendimiento de 94%) de pureza suficiente para uso directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,04 (s, 3H), 2,52 (s, 4 H), 2,64 (dt, *J* = 12,92, 6,55 Hz, 1H), 2,68 - 2,72 (m, 4 H), 3,69 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,55 (s, 1H).

Intermedio B114: 2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}anilina

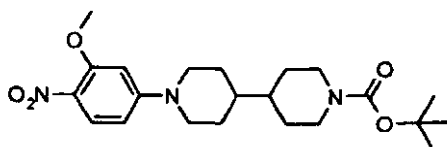


15 Etapa A/Intermedio B115: 4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



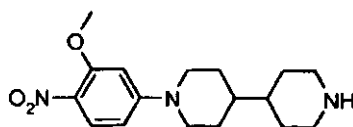
20 A 4,4'-bipiperidina (5,48 g, 32,6 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml) y cloroformo (160 ml) se le añadió gota a gota BOC-ON (4,01 g, 16,2 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) durante un periodo de 8 horas. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂. El residuo se recogió en KHSO₄ 1 M (250 ml) y se lavó con éter dietílico (tres veces). Se añadió carbonato potásico (38,0 g, 275 mmol) a la fase acuosa que después se extrajo con cloroformo (tres veces), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 4,4'-bipiperidina-1-carboxilato 1,1-dimetiletil de 1,1-dimetiletilo (1,98 g, 7,40 mmol, 45%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06-1,18 (m, 6H), 1,42 (s, 9 H), 1,58 - 1,69 (m, 6 H), 2,50 - 2,61 (m, 4 H), 3,06 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 4,08 (s a, 1H).

Etapa B/Intermedio B116: 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



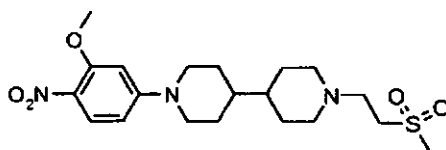
25 Se preparó 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina-1-carboxilato 1,1-dimetiletil de 1,1-dimetiletilo (2,32 g, 5,50 mmol, 75%) de una manera análoga a la de 1-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-4-(1-metiletil)piperazina (Intermedio B108). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 - 1,03 (m, 2H), 1,10 - 1,21 (m, 3H), 1,27 - 1,39 (m, 10 H), 1,60 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,58 (s a, 2H), 2,88 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,03 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H).

Etapa C/Intermedio B117: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina



35 Se preparó 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina (1,63 g, 5,10 mmol, 100%) de una manera análoga a la de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (Intermedio B50). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,07 (m, 2H), 1,09 - 1,19 (m, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,82 - 2,91 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,36 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,06 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H).

Etapa D/Intermedio B118: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidina

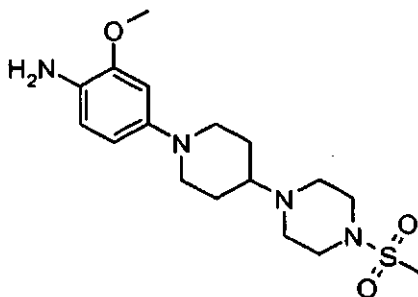


5 Se preparó 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidina (0,602 g, 1,41 mmol, 83%) de una manera análoga a la de 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (Intermedio 105). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,04 (m, 1H), 1,08 - 1,19 (m, 4 H), 1,25 - 1,35 (m, 1H), 1,60 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,82 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,89 (m, 4 H), 2,96 (s, 3H), 3,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

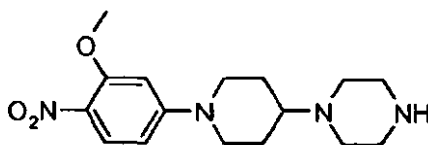
Etapa E/Intermedio B114: 2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}anilina

10 Se preparó 2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}anilina (0,457 g, 1,16 mmol, 78%) de una manera análoga a la de 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (Intermedio B38). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 - 1,04 (m, 1H), 1,06 - 1,13 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 1,65 (m, 4 H), 1,83 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,33 - 2,42 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,84 - 2,90 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,14 (s a, 2H), 6,23 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,41 - 6,46 (m, 2H).

15 **Intermedio B119: 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina**



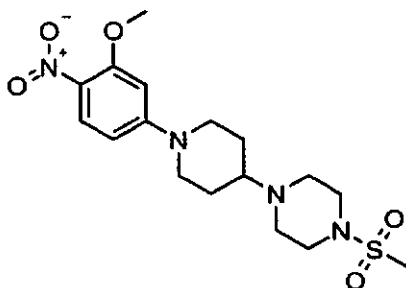
Etapa A/Intermedio B120: 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina



20 A una solución de 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinona (Intermedio B40, 17,35 g, 69,3 mmol, de múltiples lotes) en tolueno (600 ml) se le añadieron secuencialmente, trietilamina (25 ml, 179,4 mmol), 1-Boc-piperazina (25,36 g, 136,2 mmol) y ácido acético (6,0 ml, 105,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (12,2 g, 57,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Esto se repitió dos veces para la adición completa de triacetoxiborohidruro sódico (24,4 g, 115,1 mmol). La reacción se agitó durante tres horas y después se detuvo con una solución saturada de bicarbonato sódico (600 ml) y se agitó durante 2 días. La solución se separó y se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante, 4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, se disolvió en diclorometano (600 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trifluoroacético (110 ml); la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo gota a gota con hidróxido sódico 6 N (320 ml). La solución se separó y se extrajo con diclorometano (x 3), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (18,03 g, 56,10 mmol, 81%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (cd, J = 12,0, 3,7 Hz, 2H) 1,77 - 1,84 (m, 2H) 2,38 - 2,47 (m, 5 H) 2,67 - 2,73 (m, 4 H) 2,88 - 2,98 (m, 2H) 3,32 (s a, 1H) 3,88 (s, 3H) 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 2H) 6,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 6,56 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

35

Etapa B/Intermedio B121: 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonyl)piperazina

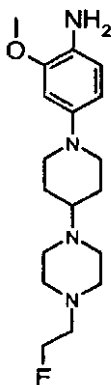


5 A una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (5,0 g, 11,6 mmol), cloruro de metanosulfonylo (1,4 ml, 17,5 mmol) y diclorometano (200 ml) se le añadió trietilamina (8,1 ml, 58,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se supervisó por TLC. Después de la consumición completa del material de partida, la solución de color amarillo claro se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonyl)piperazina en forma de un sólido de color amarillo (3,54 g, 76%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,10 - 3,03 (m, 4H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 5H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 2H).

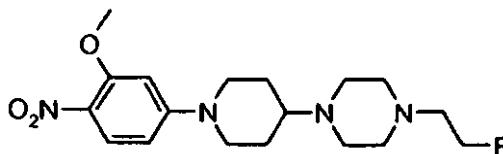
Etapa C/Intermedio B119: 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina

15 Se añadió cuidadosamente en porciones (exotérmica) NaBH₄ (1,18 g, 31,1 mmol) a una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonyl)piperazina (3,54 g, 8,9 mmol), NiCl₂·6H₂O (1,06 g, 4,4 mmol), MeOH (100 ml) y THF (50 ml) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y la cromatografía ultrarrápida proporcionó 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (2,93 g, 90%) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,49 - 6,46 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 6H complicado por pico de DMSO), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H).

20 **Intermedio B122: 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina**



Etapa A/Intermedio B123: 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}



25 A una solución de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (intermedio B120, 18,03 g, 56,10 mmol) y 2,23 g, 6,96 mmol de lotes separados) en tetrahidrofurano se le añadió 1-Yodo-2-fluoroetano (7,38 ml, 90,79 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche. La solución se transfirió a un tubo de cerrado herméticamente. Después de la adición de 1-yodo-2-fluoroetano (7,38 ml, 90,79 mmol), la reacción se agitó a 85 °C durante 5 horas más. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo con diclorometano (x 3), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1-(2-

fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (15,94 g, 43,50 mmol, 69%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,38 (cd, *J* = 11,9, 3,7 Hz, 2H) 1,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H) 2,32 - 2,42 (m, *J* = 7,0, 3,7 Hz, 9 H) 2,52 (dt, *J*_{HF} = 28,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2H) 2,86 - 2,95 (m, 2H) 3,85 (s, 3H) 3,99 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H) 4,46 (dt, *J*_{HF} = 47,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2H) 6,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) 6,54 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1H) 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

5

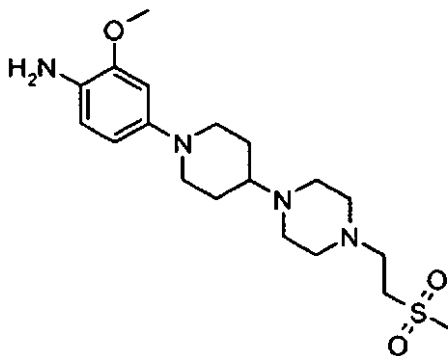
Etapa B/Intermedio B122: 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina

Una solución de 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (15,94 g, 43,50 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (300 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción cloridehexahidrato de níquel (II) (5,18 g, 21,80 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos, seguido de adición gota a gota de borohidruro sódico (3,29 g, 87,00 mmol). Antes de calentar la reacción a temperatura ambiente se añadieron más cantidades de cloridehexahidrato de níquel (II) (5,18 g, 21,80 mmol) y borohidruro sódico (3,29 g, 87,00 mmol) a la reacción. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en diclorometano, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (13,46 g, 40,10 mmol, 92%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,46 (cd, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 2H) 1,76 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H) 2,12 - 2,20 (m, 1H) 2,35 - 2,45 (m, 10 H) 2,53 (dt, *J*_{HF} = 28,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2H) 3,37 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H) 3,68 (s, 3H) 4,14 (s a, 2H) 4,47 (dt, *J*_{HF} = 47,9 Hz, *J* = 4,94 Hz, 2H) 6,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H) 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) 6,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

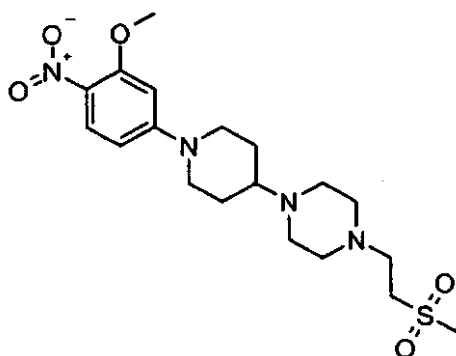
10

15

Intermedio B124: 2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil})anilina



20 Etapa A/Intermedio B125: 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina



A una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (Intermedio B120, 10,0 g, 23,27 mmol) y 1,4-dioxano (400 ml) se añadió MeOH (-100 ml) para mejorar la solubilidad. Se añadieron metil vinil sulfona (6,1 ml, 69,8 mmol) y Na₂CO₃ (7,4 g, 69,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en DCM (300 ml) y se filtró para eliminar sales. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (9,9 g, >95%) que se llevó hacia adelante sin purificación adicional. MS (ES+, *m/z*) 427 (M+1).

25

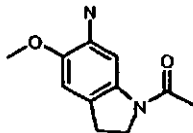
Etapa B/Intermedio 124: 2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil})anilina

Se añadió cuidadosamente en porciones (exotérmica) NaBH₄ (2,64 g, 69,8 mmol) a una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (9,9 g, 23,3 mmol), NiCl₂·6H₂O (1,66 g, 7 mmol), MeOH (120 ml) y THF (60 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (~16 h). La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y la cromatografía ultrarrápida proporcionó la 2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil})anilina (6,24 g, 68%) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,49 - 6,44 (m, 2H), 6,26 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz,

30

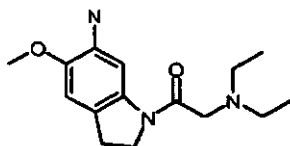
1H), 4,18 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 10H complicado por DMSO), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,54 -1,43 (m, 2H).

Intermedio B127: 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

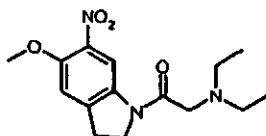


5 Una mezcla de 1-acetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol, Intermedio B98 (0,56 g, 2,37 mmol) y Pd al 10% sobre carbono (500 mg) en EtOH (100 ml) se agitó durante una noche en 1 atm de gas de H₂, después se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 30-60%/CH₂Cl₂ para obtener 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color blanco (327 mg, 67%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,09 s, 3H), 2,98 (t, $J = 8,33$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,99 (t, $J = 8,33$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,52 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 207.

Intermedio B128: 1-[(dietilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



Etapa A/Intermedio B129: *N,N*-dietil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina

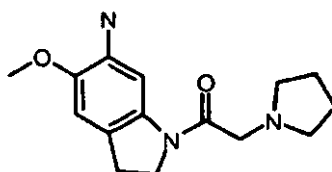


15 Una mezcla de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (Intermedio B99, 433 mg, 2,23 mol), cloruro de bromoacetilo (386 mg, 2,45 mmol) y K₂CO₃ (924 mg, 6,69 mmol) en THF (50 ml) se agitó durante 40 min y después se añadió Et₂NH (326 mg, 4,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día, se añadió más cantidad de Et₂NH (0,3 ml), se continuó agitando durante 24 h más, después, la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (150 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml) y se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener *N,N*-dietil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (687 mg, 100%). IEN-EM (M+H)⁺ = 307,97.

Etapa B/Intermedio B128: 1-[(dietilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

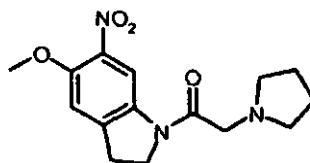
25 Una mezcla de *N,N*-dietil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (0,68 g, 2,2 mol) y Pd a 10% sobre carbono (0,06 g) en EtOH (150 ml) se agitó en 1 atm de H₂ durante 20 h, después, se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 0-10% (que contenía NH₃ al 0,2%)/CH₂Cl₂ para obtener 1-[(dietilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color pardo (281 mg, 46%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 6H), 2,57 (c, $J = 7,02$ Hz, 4H), 2,97 (t, $J = 8,24$ Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,12 (t, $J = 8,24$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 278,19.

Intermedio B130: 5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



35

Etapa A/Intermedio B131: 5-(metiloxi)-6-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol

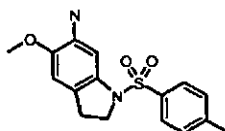


5 A una suspensión a 0 °C de hidrocloreuro de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (Intermedio B99, 743 mg, 3,22 mmol) y DIPEA (2,8 ml, 16,11 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (0,3 ml, 3,54 mmol). Después de agitar a ta durante 40 min, se añadió pirrolidina (1 ml, 12,89 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 5-(metiloxi)-6-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color pardo (754 mg, 77%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 (s a, 4H), 2,58 (s a, 4H), 3,23 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 305,97.

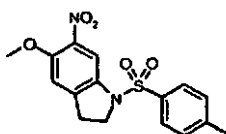
Etapa B/Intermedio B130: 5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

15 A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (750 mg, 2,46 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (40 ml) se le añadió NiCl₂·6H₂O (fuente: Riedel De Halèn) (175 mg, 0,74 mmol), seguido de la adición de NaBH₄ (280 mg, 7,4 mmol) en pequeñas porciones. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró sobres Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 0-10% (que contenía NH₃ al 0,2%)/CH₂Cl₂ para obtener 5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color pardo (364 mg, 54%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 (s a, 4H), 2,56 (s a, 4H), 2,97 (t, J = 8,24 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,06 (t, J = 8,33 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H) una señal de CH₂ con 2 protones se perdió, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-EM (M+H)⁺ = 276,11.

Intermedio B132: 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



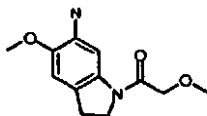
Etapa A/Intermedio B133: 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



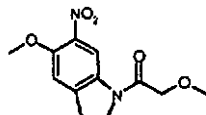
25 Una suspensión a 0 °C de hidrocloreuro de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (Intermedio B99, 12,0 g, 52 mmol) en THF (500 ml) se trató con DIPEA (27 ml, 156 mmol) y DMAP (6,3 g, 52 mmol), y después se dejó calentar a ta con agitación durante una noche. La mezcla resultante se concentró, el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (600 ml) y una solución 1 N de HCl (300 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a aproximadamente un volumen de 50 ml. Se añadió Et₂O y la suspensión resultante se filtró para obtener 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo (15,7 g, 87%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (s, 3H), 2,95 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,93 (t, J = 8,33 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,06 Hz, 2H); IEN-EM (M+H)⁺ = 349,11.

Etapa B/Intermedio B132: 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

35 Una suspensión de color amarillo de 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (16,1 g, 46 mmol) y NiCl₂·6H₂O (3,29 g, 13,9 mmol) en THF (150 ml) y MeOH (300 ml) se trató con NaBH₄ (5,2 g, 139 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 0-10% (contenía NH₃ al 0,2%)/CH₂Cl₂ para obtener 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color blanco (11,94 g, 81%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3H), 2,63 (t, J = 8,15 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,77 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 40 6,58 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,87 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,87 Hz, 2H); IEN-EM (M+H)⁺ = 320,12.

Intermedio B134: 5-(metiloxi)-1-[(metiloxi)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

Etapla A/Intermedio B135: 5-(metiloxi)-1-[(metiloxi)acetil]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

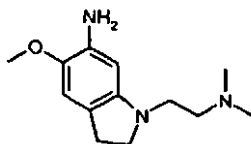


- 5 Una suspensión de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (Intermedio B99, 3,2 g, 13,87 mmol) en THF (100 ml) se trató con diisopropiletilamina (4,83 ml, 27,7 mmol), seguido de cloruro de (metiloxi)acetilo (1,903 ml, 20,81 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a ta durante 3 días, después se diluyó CH₂Cl₂ (300 ml), se lavó con agua (150 ml), una solución saturada de NaCl (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 5-(metiloxi)-1-[(metiloxi)acetil]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color naranja (3,96 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,24 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,47 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 266,87.

Etapla B/Intermedio B134: 5-(metiloxi)-1-[(metiloxi)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

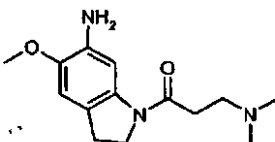
- 15 Una suspensión de 5-(metiloxi)-1-[(metiloxi)acetil]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (3,96 g, 14,87 mmol) y NiCl₂·6H₂O (1,061 g, 4,46 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (100 ml) se trató con NaBH₄ (1,69 g, 44,6 mmol) en pequeñas porciones. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando THF. El producto en bruto se trituró usando CH₂Cl₂ y Et₂O para obtener 5-(metiloxi)-1-[(metiloxi)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color blanco (884 mg, 25%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,98 (t, J = 8,24 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,93 (t, J = 8,33 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,67 s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 237,4.

20 **Intermedio B136: 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina**

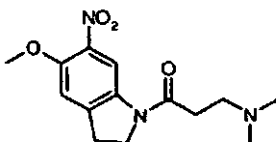


- 25 Una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (Aldrich, 11 ml, 11 mmol, 10 equiv.) se añadió gota a gota a una solución de 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,280 g, 1,12 mmol) en éter dietílico (10 ml). Los sólidos no se disolvieron, por lo que se añadió tetrahydrofurano anhidro (10 ml) y la solución se mantuvo a 50 °C durante 12 horas. La solución se enfrió, se vertió en agua enfriada con hielo, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se secó, se recogió a un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,065 g, Rendimiento de 25%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,66 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 (t, J = 8,07 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,97 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 8,25 Hz, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,39 (s, 6 H).

30 **Intermedio B137: 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina**



Etapla A/Intermedio B138: N,N-dimetil-3-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-3-oxo-1-propanamina

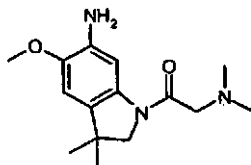


Una suspensión de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,50 g, 7,73 mmol) y diisopropiletilamina soportada por polímero (4,1 g, 16 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de 2-propenoilo (0,750 ml, 9,3 mmol). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se observó que se disolvieran todos los sólidos. La mezcla se filtró a través de Celite, el Celite se lavó dos veces con diclorometano y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se disolvió directamente en una solución 1,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (40 ml). La solución se mantuvo a 60 °C durante 12 horas, se enfrió, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar *N,N*-dimetil-3-(5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-oxo-1-propanamina (1,52 g, Rendimiento de 67%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,68 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,33 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,15 Hz, 2H), 2,27 - 2,41 (m, 6 H).

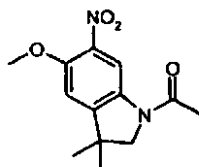
U24644/64/1

Etapa B/Intermedio B137: 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

A *N,N*-dimetil-3-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-3-oxo-1-propanamina (1,52 g, 5,4 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió cloruro de hierro (III) (0,220 g, 1,35 mmol, Aldrich) y carbono activado (2,0 g, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 64 °C durante 20 min antes de la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (1,2 ml, 37,5 mmol, Aldrich) durante 5 min. La reacción se mantuvo en agitación a 64 °C durante 12 h más. La filtración eliminó los sólidos y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (NH₃ 2 M a 0-10% en MeOH/DCM) para proporcionar 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,270 g, Rendimiento de 19%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,10 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 2,83 - 2,96 (m, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,15 Hz, 2H), 2,41 (s, 6 H).

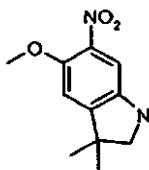
Intermedio B139: 1-[(dimetilamino)acetil]-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

Etapa A/Intermedio B140: 1-acetil-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



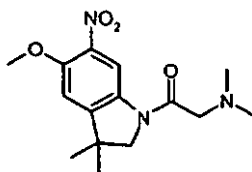
Una solución de 1-acetil-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (2,44 g, 11,13 mmol, véase Solicitud PCT Int. (2001), WO 2001023374, A1 20010405) en ácido trifluoroacético (50 ml) se agitó a 0 °C y se añadió en una porción nitrato potásico (1,181 g, 11,68 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 3 horas y se vertió en agua. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 1-acetil-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,545 g, rendimiento de 87%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,36 (s, 6 H). Nota: la resonancia de protón correspondiente a acetilo fue extremadamente ancha y/o no evidente para una diversidad de lotes.

Etapa B/Intermedio B141: 3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



Una solución de 1-acetil-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,55 g, 9,65 mmol) en metanol (75 ml) se trató con HCl 4,0 N en dioxano (19,30 ml, 77 mmol) y se mantuvo a 70 °C durante 16 horas. La solución se concentró a presión reducida, los sólidos se trituraron con éter dietílico y la suspensión se filtró para proporcionar 3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,340 g, rendimiento de 94%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,33 (s, 6 H).

Etapa C/Intermedio B142: {2-[3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}dimetilamina

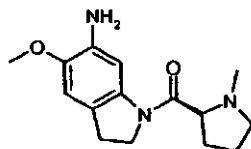


Una solución de 3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,38 g, 10,71 mmol), base de Hunig (9,33 ml, 53,5 mmol) y cloruro de bromoacetilo (1,159 ml, 13,92 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se mantuvo a 0 °C durante 2 horas. Se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 42,8 ml, 86 mmol) a la solución y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 5 horas. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar {2-[3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}dimetilamina (2,14 g, rendimiento de 65,0%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,26 (s, 6 H), 1,34 (s, 6 H).

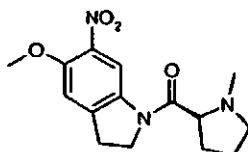
Etapa D/Intermedio B139: 1-[(dimetilamino)acetil]-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

Una suspensión de {2-[3,3-dimetil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}dimetilamina (2,20 g, 7,16 mmol), hidrato de hidrazina (2,81 ml, 57,3 mmol), cloruro de hierro (III) (0,232 g, 1,432 mmol) y carbono activado (2 g, 7,16 mmol) se calentó a 65 °C durante 16 horas. La solución se filtró mientras aún estaba caliente a través de Celite, se recogió a un residuo a presión reducida y se repartió entre cloroformo y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado (ac.), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (1,41 g, rendimiento de 71%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,49 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,23 (s, 6 H), 1,22 (s, 6 H).

Intermedio B143: 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



Etapa A/Intermedio B144: 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



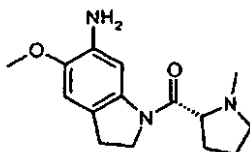
Una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,7 g, 11,71 mmol), 1-metil-L-prolina (Acros, 1,739 g, 13,46 mmol), HATU (5,79 g, 15,22 mmol), y DIPEA (6,13 ml, 35,1 mmol) en *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, la solución se había solidificado por completo. Los sólidos se diluyeron con acetato de etilo/THF y se lavaron con bicarbonato sódico saturado hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (3,4 g, rendimiento de 95%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 - 3,70 (m, 1H), 3,25 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,15 - 3,21 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 - 2,35 (m, 1H), 1,75 - 1,93 (m, 3H).

Etapa B/Intermedio B143: 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

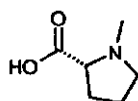
Una suspensión de 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,50 g, 8,19 mmol) en metanol (100 ml)/tetrahidrofurano (100 ml) se calentó a 65 °C y se mantuvo hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. La solución se enfrió, se purgó con nitrógeno durante 40 minutos, se añadió paladio a 10% sobre carbono (1,1 g, 8,19 mmol) y la suspensión se mantuvo en una atmósfera de 40 psi de gas de H₂ con agitación rápida durante 24 horas. La suspensión se purgó cuidadosamente con nitrógeno, se filtró a través de una capa de Celite y todos los

disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (2,23 g, rendimiento de 99%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 4,06 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 1H), 2,98 (t, *J* = 8,25 Hz, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 2,29 (m, 1H), 1,66 - 1,92 (m, 3H).

5 **Intermedio B145: 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina**

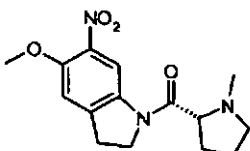


Etapa A/Intermedio B146: 1-metil-D-prolina



10 A una solución de D-prolina (30 g, 260,7 mmol, 1 equiv.) y formaldehído acuoso al 37% (80,5 ml, 782 mmol, 3 equiv.) en H₂O (900 ml) se añadió Pd a 10%/C (30 g) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante una noche. La mezcla se calentó a ebullición y se filtró para eliminar el catalizador. La solución se concentró a presión reducida y después se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró, el procedimiento se repitió tres veces para eliminar el formaldehído sin reaccionar. El producto en bruto se suspendió de nuevo en ACN/H₂O (1:1, v/v) y se liofilizó. El producto sólido se eliminó en EtOH/acetona, se filtró, se lavó libremente con acetona y se secó a presión reducida para dar 1-metil-D-prolina (12,3 g, 40%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,95-1,99 (s, 1H), 2,1-2,2(s, 2H), 2,4-2,5 (m, 1H), 3,05-3,15(m,1H),3,3-3,35(s, 1H),3,65-3,75(m,1H), 3,75-3,85(m, 1H).

Etapa B/Intermedio B147: 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

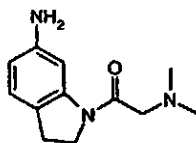


20 Una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,35 g, 18,86 mmol), 1-metil-D-prolina (2,436 g, 18,86 mmol), HATU (9,32 g, 24,52 mmol), y DIPEA (9,88 ml, 56,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió en acetato de etilo/bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se lavó tres veces con cloruro sódico saturado (ac.). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (3,62 g, 11,86 mmol, rendimiento de 62,9%) en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,21 - 4,34 (m, 1H), 4,05 - 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,22 - 3,31 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 2,64 - 2,81 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 - 2,44 (m, 1H), 1,67 - 2,09 (m, 3H).

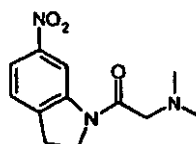
30 Etapa C/Intermedio B145: 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

35 Una suspensión de 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (3,62 g, 11,86 mmol) en tetrahidrofurano (50,0 ml)/metanol (50 ml) se calentó a 60 °C y se mantuvo hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución se enfrió, se desgasificó burbujeando con gas de N₂ durante 20 minutos, se añadió a un matraz a presión que contenía paladio a 10% sobre carbono (1,1 g, 8,19 mmol) y se mantuvo en una atmósfera de 60 psi de gas de H₂ durante 24 horas. La solución se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con metanol y todos los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (2,35 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 4,06 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,21 (d, *J* = 10,83 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 8,03 Hz, 2H), 2,49 (t, 3H), 2,30 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 1,65 - 1,96 (m, 3H).

40

Intermedio B148: 1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

Etapa A/Intermedio B149: *N,N*-dimetil-2-(6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetanamina

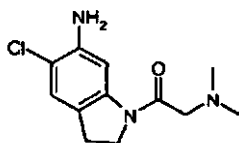


5 Una suspensión de 6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (10 g, 60,9 mmol) y carbonato potásico (16,84 g, 122 mmol) en diclorometano (250 ml) se trató con cloruro de bromoacetilo (6,33 ml, 76 mmol) y se agitó durante 25 minutos. Se añadió agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar *N,N*-dimetil-2-(6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetanamina (13,6 g, 54,6 mmol, rendimiento de 90%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,80 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,23, 2,21 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 8,53 Hz, 2H), 3,18 - 3,31 (m, 4 H), 2,28 (s, 6 H).

15 Etapa B/Intermedio B148: 1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

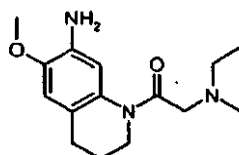
Una suspensión de *N,N*-dimetil-2-(6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetanamina (13,6 g, 54,6 mmol), hidrato de hidrazina (21,42 ml, 436 mmol), cloruro de hierro (III) (1,768 g, 10,91 mmol), carbono activado (15 g) y metanol (100 ml) se mantuvo a 65 °C durante 12 horas, se enfrió y se filtró a través de Celite (se enjuagó con más cantidad de metanol). Los filtrados se concentraron, se redisolviaron en acetato de etilo y se lavaron dos veces con cloruro sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (9,6 g, rendimiento de 80%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,44 (d, *J* = 1,40 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 7,93, 2,11 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 2,25 (s, 6 H).

25 **Intermedio B150: 5-cloro-1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina**



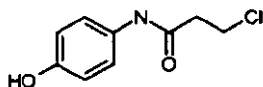
Una solución de 1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (3,0 g, 13,68 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se trató con *N*-clorosuccinimida (2,010 g, 15,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se vertió en cloroformo/bicarbonato sódico saturado (ac.) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-cloro-1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,510 g, rendimiento de 15%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,08 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 2,25 (s, 6 H).

Intermedio B151: 1-[[etil(metil)amino]acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina



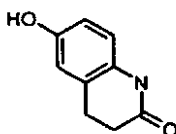
35

Etapa A/Intermedio B152: 3-cloro-N-(4-hidroxifenil)propanamida



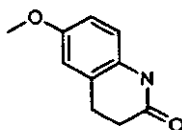
5 La solución de 4-aminofenol (250 g, 2,29 mol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 l) y NaHCO_3 saturado (2 l) se agitó durante 5 min a 25 °C, después se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropanoilo (314 g, 2,52 mol 1,1 equiv.) y la reacción se agitó durante 3 h más a 25 °C. Los sólidos se filtraron y se secaron a alto vacío para proporcionar 3-cloro-N-(4-hidroxifenil)propanamida se usó directamente en la siguiente etapa. (250 g, en bruto). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ , 2,96-2,99 (m, 2H), 4,06-4,10 (m, 2H), 6,88-6,92 (m 2H), 7,57-7,60 (m, 2H), 9,38-9,39 (a, 1H), 10,1 (a, 1H).

Etapa B/Intermedio B153: 6-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



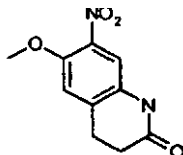
10 Una mezcla de 3-cloro-N-(4-hidroxifenil)propanamida (122 g, 0,61 mol) y AlCl_3 (327 g, 2,45 mol) se calentaron lentamente con agitación vigorosa a 180 °C (se formó un fundido espeso) y después de 5 horas, el líquido se vertió sobre hielo. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se recrystalizaron en MeOH para proporcionar 6-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (80 g, rendimiento de 40%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ , 2,32-2,36 (m, 2H), 2,74 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 6,50 (m, 1H), 6,54 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 6,62(d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 9,00 (a, 1H), 9,78 (a, 1H).

Etapa C/Intermedio B154: 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



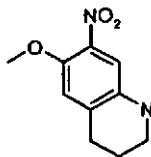
20 A 6-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (90,8 g, 0,56 mol, 1 equiv.) en CH_3CN (2 l) se le añadió carbonato potásico (230,67 g, 1,67 mol, 3 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h a 25 °C, después se añadió MeI (75 g, 0,53 mol, 0,95 equiv.) y la mezcla se mantuvo a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se recogió a un residuo a presión reducida. La 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (128 g, en bruto) RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ , 2,34-2,38 (m, 2H), 2,79 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 3,65 (s, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 9,86 (a, 1H). Este procedimiento se reprodujo varias veces para preparar cantidades >300 g de 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona.

25 Etapa D/Intermedio B155: 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



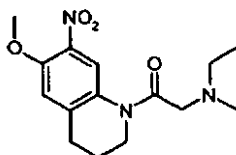
30 A una solución de 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (209 g, 1,18 mol) en TFA (1500 ml) se le añadió NaNO_2 (96 g, 1,41 mol, 1,2 equiv.) a 0 °C, después la temperatura se elevó a 25 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla se vertió en hielo y el precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se secó a alto vacío a 50 °C. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (75,6 g, 29%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 2,39-2,43 (m, 2H), 2,92(t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 3,82 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 10,11 (a, 1H).

Etapa E/Intermedio B156: 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



5 A una solución agitada de 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (75 g de 0,34 mol, 1 equiv.) en THF (1 l) se le añadió gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (10 M, 150 ml, 1,5 mol, 4,4 equiv.) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 6 h a 60 °C. La reacción se enfrió y se detuvo con exceso de MeOH, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 para proporcionar 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (51,5 g, rendimiento de 73%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 1,73-1,80 (m, 2H), 2,71 (t, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 3,13-3,16 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,83(a, 1H), 6,88(s, 1H), 6,95(s, 1H).

Etapa F/Intermedio B157: *N*-etil-*N*-metil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetanamina

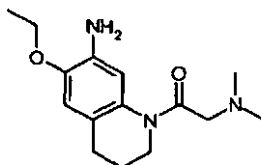


10 Una solución de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3,00 g, 14,41 mmol), Base de Hunig (12,55 ml, 72,0 mmol) y cloruro de bromoacetilo (1,500 ml, 18,01 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el que se observó que aún quedaba quinolina. Se añadió más cantidad de cloruro de bromoacetilo (1,500 ml, 18,01 mmol), la reacción se agitó durante 5 horas más, se añadió *N*-etilmetilamina (12,38 ml, 144 mmol) y la reacción se mantuvo durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar *N*-etil-*N*-metil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetanamina (2,02 g, rendimiento de 45,6%) en forma de un sólido de color rojo oscuro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,81 (t, $J = 6,12$ Hz, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,80 - 1,97 (m, 2H), 0,86 - 1,02 (m, 3H).

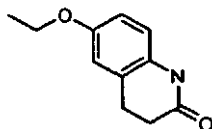
Etapa G/Intermedio B151: 1-[[etil(metil)amino]acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

25 Una solución de *N*-etil-*N*-metil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetanamina (2,02 g, 6,57 mmol) y paladio a 10% sobre carbono (1,05 g) en metanol (55 ml) se mantuvo en una atmósfera de 40 psi de gas de H_2 en un matraz a presión durante 24 horas. La solución se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-[[etil(metil)amino] acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (1,16 g, rendimiento de 64%) en forma de un aceite de color naranja oscuro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 5,82$ Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,57 (t, $J = 6,22$ Hz, 2H), 2,43 (c, $J = 7,02$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,70 - 1,89 (m, 2H), 0,84 - 1,03 (m, 3H).

30 Intermedio B158: 1-[[dimetilamino]acetil]-6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

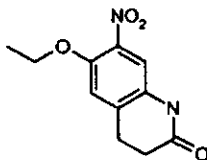


Etapa A/Intermedio B159: 6-(etiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



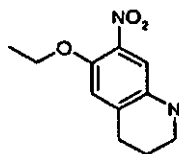
5 A 6-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (90,2 g, 0,55 mol, 1 equiv.) en DMF (1,8 l) se le añadió carbonato potásico (228 g, 1,65 mol, 3 equiv.). La suspensión se agitó durante 45 min a 25 °C, después se añadió yodoetano (114 g, 0,73 mol, 1,33 equiv.) y se continuó agitando durante 12 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se vertió en agua y el precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar 6-(etiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (72,3 g, 69%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ, 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,90(m, 2H), 6,70-6,73 (m, 3H), 9,83 (a, 1H).

Etapa B/Intermedio B160: 6-(etiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



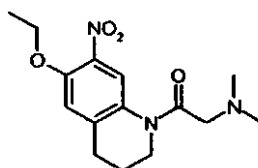
10 A la solución de 6-etoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (72,3 g, 0,38 mol, 1 equiv.) en TFA (800 ml) se le añadió NaNO₂ (33,7 g, 0,496 mol, 1,3 equiv.) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 horas. La mezcla se vertió en hielo y el precipitado de color amarillo se aisló por filtración y se secó a alto vacío a 50 °C. El producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 6-(etiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (69,2 g, rendimiento de 77%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,95 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 4,13-4,15 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 10,16 (s a, 1H).

15 Etapa C/Intermedio B161: 6-(etiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina



20 A una solución agitada de 6-etoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (69 g de, 0,29 mol, 1 equiv.) en THF (1 l) se añadió BH₃.DMS (10 M, 120 ml, 1,2 mol, 4 equiv.) gota a gota 25 °C. La mezcla se agitó durante 4 h a 60 °C. La reacción se enfrió y se detuvo cuidadosamente con exceso de MeOH, después la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido resultante se suspendió en una mezcla de Et₂O y EtOAc y se filtró para proporcionar 6-(etiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (26,7 g, rendimiento de 42%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73-1,77 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95-4,01 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,89 (s, 1H).

Etapa D/Intermedio B162: {2-[6-(etiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetil}dimetilamina



25 Una suspensión de 6-(etiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5,0 g, 22,50 mmol) y carbonato potásico (6,22 g, 45,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con cloruro de bromoacetilo (2,336 ml, 28,1 mmol) y se agitó durante 25 minutos. Se añadió agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida, se redisolvió en THF y se añadió dimetilamina 2,0 M en THF (67,5 ml, 135 mmol). La solución se agitó durante una noche, se diluyó con bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar {2-[6-(etiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetil}dimetilamina (5,8 g, rendimiento de 84%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,17 (c, J = 6,96 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,80 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 2,21 (s, 6 H), 1,76 - 2,01 (m, 2H), 1,33 (t, J = 6,92 Hz, 3H).

30

35

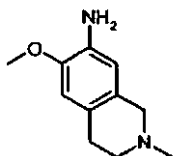
Etapa E/Intermedio B158: 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina

40 Una solución de {2-[6-(etiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetil}dimetilamina (5,8 g, 18,87 mmol) en metanol desgasificado (50,0 ml) a una suspensión de Pd a 10%/C (3,0 g, 16,36 mmol) en metanol desgasificado (5 ml) y se mantuvo en una atmósfera de 50 psi de gas de hidrógeno con agitación rápida durante 16 horas. La suspensión se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, todos los volátiles se eliminaron y el residuo

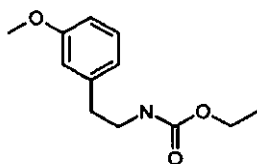
resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (2,85 g, 63%) en forma de un líquido viscoso de color amarillo que se solidificó por completo después de un periodo de reposo de 10 horas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,80 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,95 (c, J = 6,89 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,02 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,52 Hz, 2H), 2,20 (s, 6 H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,02 Hz, 3H).

5

Intermedio B163: 2-metil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

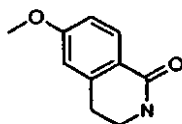


Etapa A/Intermedio B164: {2-[3-(metiloxi)fenil]etil}carbamato de etilo



10 A una solución de {2-[3-(metiloxi)fenil]etil}amina (20 g, 132,3 mmol) y trietilamina (20 g, 198 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió gota a gota clorurocarbonato de etilo (17,7 g, 163 mmol) a 0 °C. Después de que se agitara durante 1 h el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se lavó con acetato de etilo. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar {2-[3-(metiloxi)fenil]etil}carbamato de etilo (32 g, en bruto, 100%). RMN ¹H(CDCl₃) δ: 7,15-7,25 (1 H), 6,7-6,8 (3H), 4,72 (1 H), 3,75 (3H), 3,4 (2H), 2,75 (2H), 2,0 (3H), 1,15-1,3(2H).

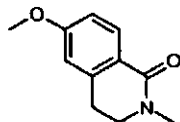
15 Etapa B/Intermedio B165: 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-1 (2H)-isoquinolinona



Una mezcla de {2-[3-(metiloxi)fenil]etil}carbamato (30 g en bruto) y ácido polifosfórico (116 g) se mantuvo a 120-140 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. La solución se ajustó a pH = 9 con hidróxido sódico 6 N y los productos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-1 (2H)-isoquinolinona (10 g, 40%). RMN ¹H(CDCl₃) δ 8,0 (1H), 6,85 (1H), 6,7 (1 H), 6,35 (1 H), 3,85 (3H), 3,55 (2H), 2,95 (2H).

20

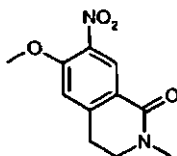
Etapa C/Intermedio B166: 2-metil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona



25 A una solución de 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-1 (2H)-isoquinolinona (5 g, 28,2 mmol) en THF (300 ml) se le añadió NaH (1,35 g, 34,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min, después, se añadió MeI (4,82 g, 33,87 mmol). Se mantuvo la agitación durante 3 horas y después la solución se diluyó con NH₄Cl sat. (ac.) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-metoxi-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona(6,3 g, 100%).

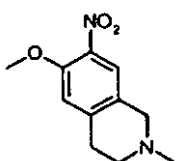
30

Etapa D/Intermedio B167: 2-metil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona



5 A una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona (5 g, 26,17 mmol) en H₂SO₄ (2,17 ml) se le añadió gota a gota HNO₃ (1,95 g, 31,4 mmol) a -20 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a -20 °C. La reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-metil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1 (2H)-isoquinolinona (4,7 g, 75,8%).

Etapa E/Intermedio B168: 2-metil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

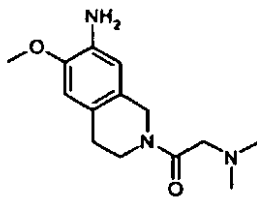


10 A una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona (4,7 g, 20 mmol) en THF (500 ml) se le añadió BH₃ 2,0 M en THF (49,8 ml, 100 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó mediante adición cuidadosa de MeOH (50 ml), la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se calentó a 80 °C con HCl 2 N durante 3 h. La reacción se enfrió, se ajustó a pH básico mediante adición cuidadosa de NH₄OH acuoso y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-metoxi-2-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3 g, en bruto, 67%).

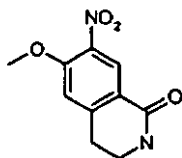
15 Etapa F/Intermedio B163: 2-metil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

Una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y Pd(OH)₂ (1 g) en MeOH(100 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se filtró y todos los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar 2-metil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (2 g, 77,2%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,51 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,81 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,90 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

Intermedio B169: 2-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



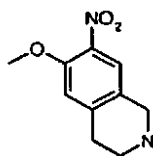
Etapa A/Intermedio B170: 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona



25 A una solución de 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-1 (2H)-isoquinolinona (3,4 g, 17,8 mmol) en H₂SO₄ (45 ml) a -20 °C se le añadió gota a gota HNO₃ (1,58 ml, 21,3 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 3 h a -20 °C. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona (3,0 g, 71%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H), 6,88 (1H), 6,2 (1H), 4,0 (3H), 3,6 (2H), 3,05 (2H).

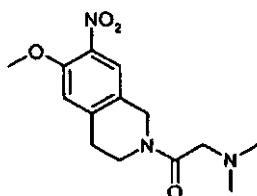
30

Etapa B/Intermedio B171: 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



5 Una solución de 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1 (2H)-isoquinolinona (7 g, 31,5 mmol) en THF (800 ml) se trató con BH_3 2 M en THF (78,8 ml, 157,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 20 h. Se añadió metanol (100 ml) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se calentó con HCl 2 N durante 3 h, se enfrió, se basificó mediante la adición cuidadosa de hidróxido de amonio acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida para proporcionar 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5,5 g, en bruto, 84,5% puro).

Etapa C/Intermedio B172: *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-2-oxoetanamina



10 Una suspensión de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,25 g, 6,00 mmol), cloruro de bromoacetilo (0,75 ml, 9,01 mmol) y diisopropiletilamina soportada por polímero (4,7 g, 18 mmol) se agitó durante 4 horas, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida. El residuo se redisolvió en metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-2-oxoetanamina en forma de una mezcla de formas aparentemente rotámeras en DMSO (0,90 g, 3,07 mmol).

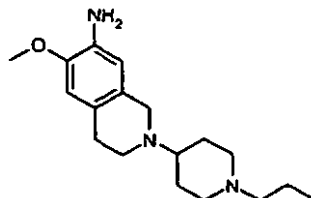
15

Etapa D/Intermedio B169: 2-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

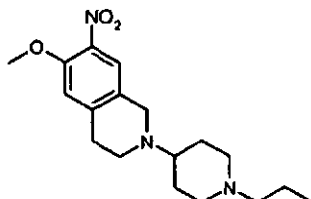
20 Una suspensión de *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-2-oxoetanamina (0,9 g, 3,07 mmol), hidrato de hidrazina (0,67 ml, 21,5 mmol), cloruro de hierro (III) (0,125 g, 0,77 mmol), carbono activado (1 g) y metanol (100 ml) se mantuvo a 65 °C durante 12 horas, se enfrió y se filtró a través de Celite (se enjuagó con más cantidad de metanol). Los filtrados se concentraron, se redisolvieron en acetato de etilo y se lavaron dos veces con cloruro sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 2-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,214 g, 26%) en forma de un sólido de color blanco. RMN $^1\text{H}/80^\circ\text{C}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,56 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

25

Intermedio B173: 6-(metiloxi)-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



Etapa A/Intermedio B174: 6-(metiloxi)-7-nitro-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

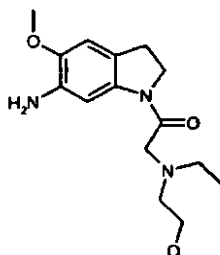


Una mezcla de 1-propil-4-piperidinona (01,25 ml, 8,3 mmol), 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,0 g, 4,8 mmol), ácido acético (0,55 ml) y trietilamina (1,3 ml) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,8 g, 2,8 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ saturado (ac.). La reacción se diluyó con diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 6-(metiloxi)-7-nitro-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,43 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,07 (d, *J* = 9,17 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,68 Hz, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,04 (d, *J* = 10,63 Hz, 2H), 1,68-1,94 (m, 4 H), 1,49-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H).

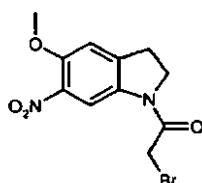
Etapa B/Intermedio B173: 6-(metiloxi)-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

Una suspensión de 6-(metiloxi)-7-nitro-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,43 g, 4,35 mmol), hidrato de hidrazina (1,0 ml, 30,5 mmol), cloruro de hierro (III) (0,180 g, 1,09 mmol), carbono activado (2 g) y metanol (50 ml) se mantuvo a 65 °C durante 12 horas, se enfrió y se filtró a través de Celite (se enjuagó con más cantidad de metanol). Los filtrados se concentraron, se redisolvieron en acetato de etilo y se lavaron dos veces con cloruro sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 6-(metiloxi)-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,550 g, 42%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 4 H), 2,99 - 3,15 (m, 2H), 2,70 - 2,85 (m, 4 H), 2,49 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,56 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H).

20 **Intermedio B175: 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol**

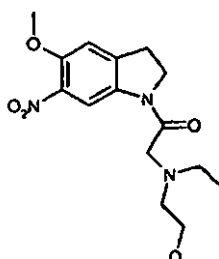


Etapa A/Intermedio B176: 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H- indol



Una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (33,6 g, 173 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro de bromoacetilo (54,5 g, 346 mmol) y K₂CO₃ (53,0 g, 381 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó hasta TA durante 4 horas. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó para producir el 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (54,2 g, 99%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 2,47(s, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

30 Etapa B/Intermedio B177: 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol

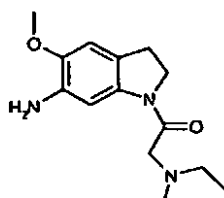


5 El 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 12,7 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, después se añadieron K_2CO_3 (4,4 g, 31,7 mmol) y 2-(etilamino)etanol (2,3 g, 25,4 mmol) en 10 ml de diclorometano, la reacción se agitó a TA durante 3 horas. Después de la filtración, las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó para producir el 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol en forma de un sólido de color amarillo (3,77 g, 92%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H), 2,45 (s, 2H), 2,60 (m, 4 H), 3,18 (t, $J = 8,42$ Hz, 2 H), 3,40 (t, $J = 6,13$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3H), 4,19 (t, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

Etapa C/Intermedio B175: 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol

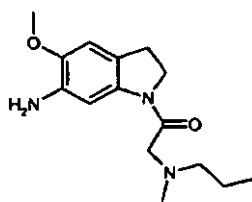
10 El 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol (3,77 g, 11,7 mmol) se disolvió en 10 ml de EA, 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después se añadieron 0,8 g de Pd a 10%/C y la reacción se agitó a TA durante una noche a una presión de H_2 (65 psi). El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol en forma de un sólido amarillo, (3,43 g, 99%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,95 (t, $J = 6,96$ Hz, 3 H), 2,61 (m, 2H), 2,94 (t, $J = 8,15$ Hz, 2H), 3,35 (m, 4 H), 3,68(s, 3H), 4,05 (t, $J = 7,97$ Hz, 2 H), 4,61 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H).

Intermedio B178: 1-[[etil(metil)amino]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



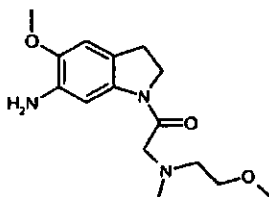
20 El 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 12,7 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, después se añadieron K_2CO_3 (4,4 g, 31,7 mmol) y *N*-metiletanamina (1,5 g, 25,4 mmol) en 10 ml de diclorometano y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. Después de la filtración, las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo derivado (3,4 g, 11,59 mmol) se disolvió en 10 ml de EA, 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después se añadieron 0,8 g de Pd a 10%/C, la reacción se agitó a TA durante una noche a presión de H_2 (65 psi). El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1-[[etil(metil)amino]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido amarillo, 3,0 g (97%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H), 2,20 (s, 3H), 2,46(m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,16(s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,06 (t, $J = 8,42$ Hz, 2 H), 4,60 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

Intermedio B179: 5-(metiloxi)-1-[[metil(propil)amino]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

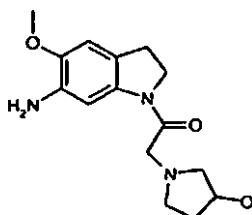


30 El 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 12,7 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, después se añadieron K_2CO_3 (4,4 g, 31,7 mmol) y *N*-metil-1-propanamina (1,9 g, 25,4 mmol) en 10 ml de diclorometano, la reacción se agitó a TA durante 3 horas. Después de la filtración, las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 10 ml de AE, 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después se añadieron 0,8 g de Pd a 10%/C y la reacción se agitó a TA durante una noche a presión de H_2 (65 psi). El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 5-(metiloxi)-1-[[metil(propil)amino]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido amarillo, 3,0 g (96%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,81 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H), 1,40 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,35(m, 2H), 2,94 (t, $J = 8,24$ Hz, 2H), 3,17(s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,07 (t, $J = 8,33$ Hz, 2 H), 4,60 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

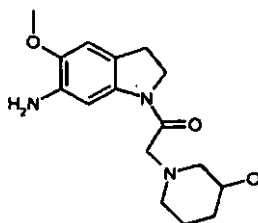
40

Intermedio B180: 1-({metil[2-(metiloxi)etil]amino}acetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

5 El 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 12,7 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, después se añadieron K_2CO_3 (4,4 g, 31,7 mmol) y *N*-metil-2-(metiloxi)etanamina (1,4 g, 15,2 mmol) en 10 ml de diclorometano, la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua, los disolventes orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 10 ml de EA, 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después se añadieron 0,8 g de Pd a 10%/C y la reacción se agitó a TA durante una noche en una atmósfera de globo de presión de H_2 . El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir la 1-({metil[2-(metiloxi)etil]aminolacetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color blanco (3,1 g, 89%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,28(s, 3H), 2,62 (t, $J = 5,77$ Hz, 2 H), 2,94 (t, $J = 8,24$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,25(s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 3,68(s, 3H), 4,04 (t, $J = 8,33$ Hz, 2 H), 4,61 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

Intermedio B181: 1-{2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-pirrolidinol

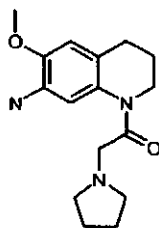
15 El 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 12,7 mmol) en 50 ml de diclorometano, después se añadieron K_2CO_3 (4,4 g, 31,7 mmol) y 3-pirrolidinol (1,33 g, 15,2 mmol) en 10 ml de diclorometano y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua, los disolventes orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de EA, se añadieron 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después se añadieron 0,8 g de Pd a 10%/C y la reacción se agitó a TA durante una noche en una atmósfera de globo de presión de H_2 . El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el 1-{2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-pirrolidinol en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, 92%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,60 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,47(s, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,96 (m, 4 H), 3,50(s, 2H), 3,68(s, 3H), 4,00 (t, $J = 8,33$ Hz, 2 H), 4,86 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H).

Intermedio B182: 1-{2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-piperidinol

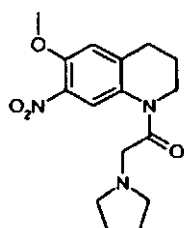
30 El 1-(bromoacetil)-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 12,7 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, después se añadieron K_2CO_3 (4,4 g, 31,7 mmol) y 3-piperidinol (1,54 g, 15,2 mmol) en 10 ml de diclorometano, la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua, los disolventes orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de EA, se añadieron 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después 0,8 g de Pd a 10%/C, la reacción se agitó a TA durante una noche en una atmósfera de globo de presión de H_2 . El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir 1-{2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-piperidinol en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, 92%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,14(a, 1H), 2,47(s, 1H), 2,74(a, 2H), 2,95 (m, 4

H), 3,50(s, 2H), 3,68(s, 3H), 4,04 (t, $J = 6,13$ Hz, 2 H), 4,71 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H).

Intermedio B183: 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina



Etapa A: Intermedio B184: 6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



5

Una solución de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4,5 g, 21,6 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro de bromoacetilo (6,8 g, 43,2 mmol) y K_2CO_3 (6,6 g, 47,5 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después se calentó hasta TA durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 50 ml de diclorometano. Se añadieron carbonato potásico (6,2 g, 44,4 mmol) y pirrolidina (4,0 g, 55,4 mmol) en 10 ml diclorometano y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. Después de la filtración, las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó para producir la 6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en forma de un sólido de color amarillo (6,8 g, 97%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 (s a, 4 H), 1,85 (d, $J = 6,04$ Hz, 2H), 2,49 (s a, 4 H), 2,79 (t, $J = 6,00$ Hz, 2H), 3,35 (s a, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)

10

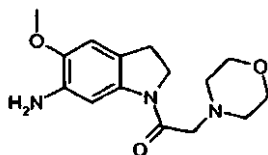
15

Etapa B: Intermedio B183: 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

La 6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6,9 g, 21,6 mmol) se disolvió en 10 ml de EA, 25 ml de MeOH y 15 ml de THF, después se añadieron 1,0 g de Pd a 10%/C, la reacción se agitó a TA durante una noche en una atmósfera de globo de presión de H_2 . El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina en forma de un sólido de color blanco, 6,0 g (95%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,09 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,14(a, 1H), 2,47(s, 1H), 2,74(a, 2H), 2,95 (m, 4 H), 3,50(s, 2H), 3,68(s, 3H), 4,04 (t, $J = 6,13$ Hz, 2 H), 4,71 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H).

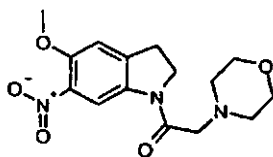
20

Intermedio B185: 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



25

Etapa A/Intermedio B186: 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinilacetil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



30

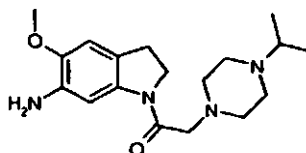
A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,5 g, 2,57 mmol) y diisopropiletilamina enlazada a polímero (2,10 g, 7,73 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de bromoacetilo (0,49 g, 3,11 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por

filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida, se mantuvo a alto vacío durante varias horas, se redisolvió en THF (20 ml) y a esta mezcla en bruto se le añadieron carbonato potásico (1,06 g, 7,68 mmol), KI catalítico y morfolina (0,67 g, 7,68 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (25 ml), se filtró a través de un lecho de algodón y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinilacetil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,56 g, 67% en dos etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 322.

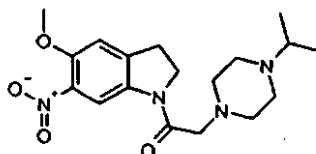
Etapa B/Intermedio B185: 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

A una solución de 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinilacetil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,56 g, 1,74 mmol) en etanol absoluto (100 ml) y DMA (20 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,36 g, 10,45 mmol) y HCl 1 M (1,0 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se detuvo con exceso de una solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante una h, se filtró a través de Celite que se enjuagó con metanol. Después de la eliminación del disolvente orgánico, las fases acuosas se extrajeron con diclorometano (2 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM + 0,1% de NH₄OH) para proporcionar 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina. IEN-EM (M+H)⁺ = 292.

15 **Intermedio B187: 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina**



Etapa A/Intermedio B188: 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

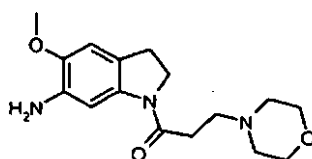


A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,5 g, 2,57 mmol) y diisopropiletilamina enlazada a polímero (2,10 g, 7,73 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de bromoacetilo (0,49 g, 3,11 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar durante dos h a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida, se mantuvo a alto vacío durante varias horas, se redisolvió en THF (20 ml) y a esta mezcla en bruto se le añadió carbonato potásico (1,06 g, 7,68 mmol), KI catalítico e isopropil piperazina (0,99 g, 7,68 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (25 ml), se filtró a través de un lecho de algodón y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,60 g, rendimiento de 64%). IEN-EM (M+H)⁺ = 363.

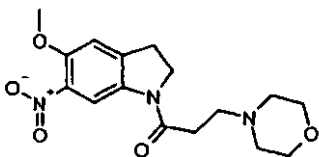
Etapa B/Intermedio B187: 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

A una solución de 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,60 g, 1,66 mmol) en etanol absoluto (100 ml) y DMA (20 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,24 g, 9,93 mmol) y HCl 1 M (1,0 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se detuvo con exceso de una solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante una h y se filtró a través de Celite que se aclaró con metanol. Después de la eliminación del disolvente orgánico, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml), las fases orgánicas se combinaron, se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM + 0,1% NH₄OH) para proporcionar 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil] acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina. IEN-EM (M+H)⁺ = 333.

Intermedio B189: 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



Etapa A/Intermedio B190: 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

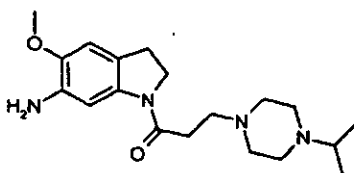


5 A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,0 g, 5,15 mmol) y diisopropiletilamina enlazada a polímero (4,20 g, 15,46 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió cloruro de acrililo (0,51 g, 5,67 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar durante una noche a ta, los sólidos se eliminaron por filtración al vacío y se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y se almacenaron al vacío durante varias horas. Una porción de la mezcla en bruto (0,4 g, 1,61 mmol) se redisolvió en etanol absoluto (25 ml) y a esto se le añadió morfolina (0,41 g, 4,84 mmol). Después de calentar a 60 °C durante 3 h, la reacción se concentró a presión reducida y los sólidos se recrystalizaron en acetato de etilo/hexanos para proporcionar 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,44 g, 54%). IEN-EM (M+H)⁺ = 336.

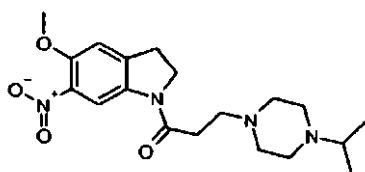
Etapa B/Intermedio B189: 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

15 A una solución de 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,44 g, 1,31 mmol) en etanol absoluto (150 ml) y DMA (20 ml) se le añadieron cloruro de estaño (II) dihidrato (1,77 g, 7,84 mmol) y HCl 1 M (3,0 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se detuvo con exceso de una solución saturada NaHCO₃, se agitó durante una h y se filtró a través de Celite que se aclaró con metanol. Después de la eliminación del disolvente orgánico, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml), las fases orgánicas se combinaron, se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM + 0,1% de NH₄OH) para proporcionar 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina. IEN-EM (M+H)⁺ = 306.

20 **Intermedio B191: 1-[3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina**



Etapa A/Intermedio B192: 1-[3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil]-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



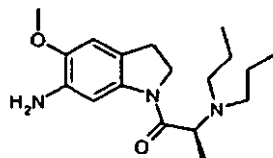
25 A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,0 g, 5,15 mmol) y diisopropiletilamina enlazada a polímero (4,20 g, 15,46 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió cloruro de acrililo (0,51 g, 5,67 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar durante una noche a ta, los sólidos se eliminaron por filtración al vacío y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y se mantuvo al vacío durante varias horas. Una porción de esta mezcla en bruto (0,52 g, 2,1 mmol) se redisolvió en etanol absoluto (25 ml) y a esto se le añadió isopropilpiperazina (0,81 g, 6,29 mmol). Después de calentar a 60 °C durante 3 h, la reacción se concentró a presión reducida y los sólidos se recrystalizaron en acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1-[3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil]-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,62 g, 79%). IEN-EM (M+H)⁺ = 377.

Etapa B/Intermedio B191: 1-[3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

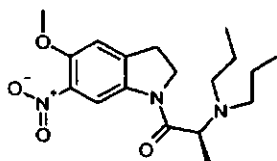
35 A una solución de 1-[3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil]-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,62 g, 1,65 mmol) en etanol absoluto (150 ml) y DMA (10 ml) se le añadieron cloruro de estaño (II) dihidrato (2,23 g, 7,84 mmol) y HCl 1 M (3,0 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se detuvo con exceso de solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante una h y se filtró a través de una capa de Celite que se aclaró con metanol. Después de la eliminación del disolvente orgánico, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml), las fases orgánicas se combinaron, se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM

+ 0,1% NH₄OH) para proporcionar 1-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina. IEN-EM (M+H)⁺ = 347.

Intermedio B193: 1-[(2S)-2-(dipropilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

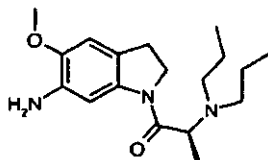


- 5 Etapa A/Intermedio B194: *N*-{(1S)-1-metil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-*N*-propil-1-propanamina



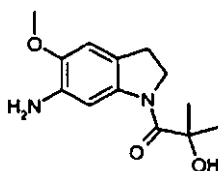
- 10 A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,8 g, 4,12 mmol) en THF (200 ml) se le añadió hidrocloreto de EDC (2,37 g, 12,4 mmol), HOBT (1,67 g, 12,4 mmol) y *N,N*-dipropil-L-alanina (2,14 g, 12,4 mmol). Después de agitar a ta durante 5 días, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml) y NaOH 1 M (200 ml). La fase orgánica se separó, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM) para proporcionar *N*-{(1S)-1-metil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-*N*-propil-1-propanamina (0,6 g, 42%). IEN-EM (M+H)⁺ = 350.

Etapa B/Intermedio B193: 1-[(2S)-2-(dipropilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

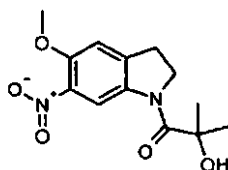


- 15 Una solución de *N*-{(1S)-1-metil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-*N*-propil-1-propanamina (0,6 g, 1,72 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se mantuvo en una atmósfera de 45 psi de H₂ (g) con Pd catalítico a 10%/C durante 16 horas. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar 1-[(2S)-2-(dipropilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina. IEN-EM (M+H)⁺ = 320.

Intermedio B195: 1-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-metil-1-oxo-2-propanol



Etapa A/Intermedio B196: 2-metil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanol



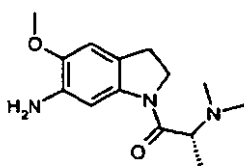
- 25 A una solución de hidrocloreto de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1 g, 4,34 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió HATU (9,89 g, 26,0 mmol), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (0,677 g, 6,50 mmol) y DIPEA (2,272 ml, 13,01 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, el disolvente se retiró, el residuo se redisolvió en DCM (100 ml),

se lavó con HCl 1 M (100 ml), se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo de 10% a 40%/hexanos) para proporcionar 2-metil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanol (0,84 g, 69%). IEN-EM (M+H)⁺ = 281.

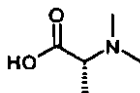
Etapa B/Intermedio B195: 1-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-metil-1-oxo-2-propanol

- 5 Una solución de 2-metil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanol (840 mg, 3,00 mmol) en acetato de etilo () y Etanol (50 ml) se desgasificó con N₂ y a esto se le añadió Pd a 10%/C (31,9 mg, 0,300 mmol). La reacción se mantuvo a 50 psi H_{2(g)} durante una noche a ta en el aparato Fisher-Porter. El catalizador se eliminó por filtración al vacío, se aclaró con acetato de etilo (200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-metil-1-oxo-2-propanol (0,7 g, 93%). ES-IMS (M+H)⁺ = 251, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 2,91 (t, J = 8,03 Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 4,31 (t, J = 8,03 Hz, 2H) 4,57 (s, 2H) 5,36 (s, 1H) 6,70 (s, 1H) 7,57 (s, 1H).

Intermedio B197: 1-[(2R)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

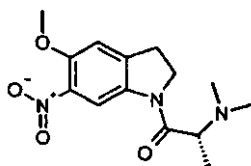


Etapa A/Intermedio B198: *N,N*-dimetil-D-alanina



- 15 A una solución de D-alanina (30 g, 336 mmol) y formaldehído acuoso a 37% (90,5 ml, 930 mmol) en H₂O (900 ml) se añadió Pd a 10%/C (30 g) en una atmósfera de N₂, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante una noche. La mezcla se calentó a ebullición y se filtró para retirar el catalizador. La solución se concentró a presión reducida y después se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró, el procedimiento se repitió 3 veces en para eliminar cualquier formaldehído sin reaccionar. El producto en bruto se resuspendió en ACN/H₂O (1:1, v/v) y se liofilizó. El producto sólido se eliminó en EtOH/acetona, se filtró, se lavó libremente con acetona y se secó a presión reducida para dar *N,N*-dimetil-D-alanina (30,4 g, 77,07%) en forma de un sólido muy higroscópico de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41-1,49 (m, 3H), 2,8-2,85 (s, 6H), 3,6-3,65 (m, 1H), 4,9-4,95 (s, 1H)

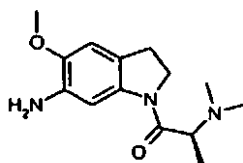
Etapa B/Intermedio B199: 1-[(2R)-*N,N*-dimetil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanamina



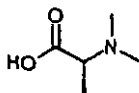
- 25 A una solución de hidrocloreto de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2 g, 8,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron *N,N*-dimetil-D-alanina (1,524 g, 13,01 mmol), PyBOP (13,54 g, 26,0 mmol) y DIPEA (15,14 ml, 87 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, el disolvente se eliminó y el residuo se suspendió en diclorometano (150 ml), se lavó con agua (100 ml), se concentró en el evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM) para proporcionar 1-[(2R)-*N,N*-dimetil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanamina (2,2 g, 86%). IEN-EM (M+H)⁺ = 294.

Etapa C/Intermedio B197: 1-[(2R)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

- 35 A una solución de (2R)-*N,N*-dimetil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanamina (2,2 g, 7,50 mmol) en acetato de etilo (250 ml) se le añadió Pd/C (0,798 g, 0,750 mmol) y la reacción se mantuvo en una atmósfera de 50 psi de H_{2(g)} durante una noche en el Fisher-Porter. El material en bruto se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con acetato de etilo, se concentró en el evaporador rotatorio y se puso a alto vacío durante una noche para proporcionar 1-[(2R)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (1,4 g, 71%). IEN-EM (M+H)⁺ = 264.

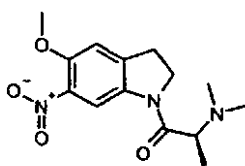
Intermedio B200: 1-[(2S)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

Etapa A/Intermedio B201: *N,N*-dimetil-L-alanina



- 5 A una solución de L-alanina (30 g, 360 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (90 ml, 930 mmol) en H₂O (900 ml) se le añadió Pd a 10%/C (30 g) en una atmósfera de N₂, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante una noche. La mezcla se calentó a ebullición y se filtró para retirar el catalizador. La solución se concentró a presión reducida y después se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se concentró, el procedimiento se repitió 3 veces
- 10 en para eliminar cualquier formaldehído sin reaccionar. El producto en bruto se resuspendió en ACN/H₂O (1:1, v/v) y se liofilizó. El producto sólido se eliminó en EtOH/acetona, se filtró, se lavó libremente con acetona y se secó a presión reducida para dar *N,N*-dimetil-L-alanina (30,4 g, 77,07%) en forma de un sólido muy higroscópico de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41-1,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,8-2,85 (s, 6H), 3,6-3,65 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,7-4,95 (a, 1H).

Etapa B/Intermedio B202: (2S)-*N,N*-dimetil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanamina

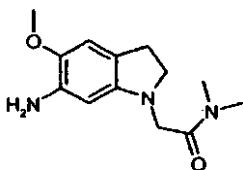


- 15 A una solución de hidrocloruro de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2 g, 8,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron *N,N*-dimetil-L-alanina (1,524 g, 13,01 mmol), PyBOP (13,54 g, 26,0 mmol) y DIPEA (15,14 ml, 87 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, el disolvente se eliminó, el residuo se suspendió en diclorometano (150 ml), se lavó con agua (100 ml), se concentró en el evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 5%/DCM) para dar (2S)-*N,N*-dimetil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanamina (2,2 g, 86%). IEN-EM (M+H)⁺ = 294.
- 20

Etapa C/Intermedio B200: 1-[(2S)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

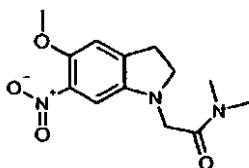
- 25 A una solución de (2S)-*N,N*-dimetil-1-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-oxo-2-propanamina (2,2 g, 7,50 mmol) en acetato de etilo (250 ml) se le añadió Pd/C (0,798 g, 0,750 mmol) y la reacción se mantuvo en una atmósfera de 50 psi de H_{2(g)} durante una noche en el aparato Fisher-Porter. La reacción se filtró a través de una capa de Celite que se lavó con acetato de etilo, se concentró por evaporación rotatoria y se mantuvo a alto vacío durante 12 horas para proporcionar 1-[(2S)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (1,5 g, 76%). IEN-EM (M+H)⁺ = 264.

Intermedio B203: 2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-*N,N*-dimetilacetamida



30

Etapa A/Intermedio B204: *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetamida

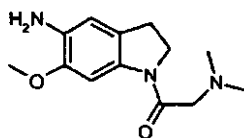


5 A una solución de 5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,7 g, 3,61 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (1,11 g, 10,8 mmol) y carbonato potásico (2,98 g, 21,6 mmol). Después de calentar a 65 °C durante 4 días, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 2%/DCM) para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetamida (0,16 g, 16%). IEN-EM (M+H)⁺ = 280.

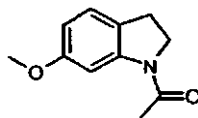
Etapa B/Intermedio B203: 2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-*N,N*-dimetilacetamida

10 Una solución de *N,N*-dimetil-2-[5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetamida (0,16 g, 1,72 mmol) en etanol absoluto (50 ml) y acetato de etilo (5 ml) se hidrogenó durante una noche a 45 psi con Pd catalítico a 10%/C. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite que se aclaró con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar 2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-*N,N*-dimetilacetamida. Después, esto se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

15 **Intermedio B205: 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina**

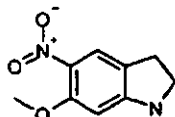


Etapa A/Intermedio B206: 1-acetil-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



20 A una solución de 6-(metiloxi)-1H-indol (5,0 g, 34 mmol) en ácido acético (150 ml) se le añadió NaBH₃CN (5,12 g, 81,6 mmol) en varias porciones pequeñas. Después de agitar durante una noche a ta, el disolvente se eliminó, el residuo se redisolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (600 ml), se filtró a través de un lecho de algodón y se concentró a presión reducida para proporcionar la indolina en bruto. IEN-EM (M+H)⁺ = 150. Después, el residuo se disolvió en ácido acético glacial (150 ml) y se añadió anhídrido acético (3,45 g, 33,86 mmol). Después de agitar a ta durante dos h, el disolvente se eliminó, el residuo se resuspendió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (600 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un lecho de Celite y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-acetil-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol que se usó sin purificación adicional. IEN-EM (M+H)⁺ = 192.

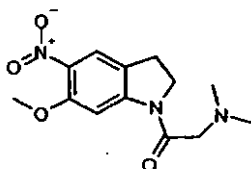
Etapa B/Intermedio B207: 6-(metiloxi)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



30 A una solución de 1-acetil-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (2,0 g, 10,5 mmol) en anhídrido acético (150 ml) a 0 °C se le añadió ácido nítrico a 70% (1,03 g, 11,5 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 2 h, los contenidos se dejaron calentar a ta, el precipitado se filtró y se lavó con agua. El filtrado se neutralizó con NaOH 5,0 M, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se adsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 2%/DCM).
35 Posteriormente, el residuo derivado se disolvió en metanol (200 ml), seguido de la adición de HCl 4 M (29 ml, 116 mmol). Después de calentar a 60 °C durante 3 h, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, el residuo se redisolvió en THF (300 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con THF (200 ml).

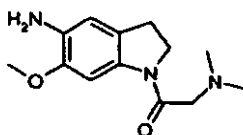
Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un lecho de Celite, se concentraron a presión reducida y se pusieron a alto vacío durante varias horas para dar 6-(metiloxi)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,1 g, 54% en dos etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 195. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 (t, J = 8,42 Hz, 2H) 3,58 (t, J = 8,52 Hz, 2H) 3,75 - 3,79 (m, 3H) 6,10 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 7,65 (s, 1H).

5 Etapa C/Intermedio B208: *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina



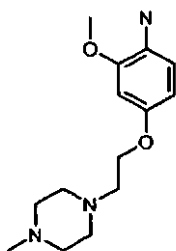
10 A una solución de 6-(metiloxi)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,1 g, 5,67 mmol) y carbonato potásico (2,34 g, 17,17 mmol) en THF (250 ml) se le añadió cloruro de bromoacetilo (0,98 g, 6,23 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar 2 h a ta, se añadió KI catalítico, seguido de una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (17 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH a 10%/DCM) para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (0,55 g, 35% en dos etapas). ES- IMS (M+H)⁺ = 280.

Etapa D/Intermedio B205: 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina

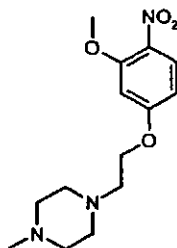


15 Una solución de *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (0,16 g, 1,72 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se mantuvo en una atmósfera de 45 psi de H_{2(g)} con Pd catalítico a 10%/C durante 12 horas. El catalizador se eliminó por filtración al vacío a través de una capa de Celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina. Después, esto se llevó hacia adelante sin purificación adicional. IEN-EM (M+H)⁺ = 250.

Intermedio B210: 2-(metiloxi)-4-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]oxi]anilina



Etapa A Intermedio B211: 1-metil-4-(2-[[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi]etil)piperazina



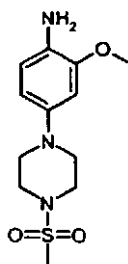
25 A una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (1 g, 5,8 mmol) en 20 ml de DMF anhidra se le añadió 2-(4-metil-1-piperazinil)etanol (1,09 g, 7,6 mmol). Se añadió en porciones hidruro sódico (60%) (467 mg, 11,68 mmol). La

reacción se agitó a ta durante 30 min, momento en el que la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar 1,7 g de 1-metil-4-(2-[[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi]etil)piperazina en bruto en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 296.

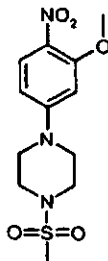
5 Etapa B\ Intermedio B210: 2-(metiloxi)-4-[[2-(4-metil)-1-piperazinil]etil]oxi]anilina

Se disolvió 1-metil-4-(2-[[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi]etil)piperazina (1,7 g, 5,76 mmol) en metanol (75 ml) y se cicló a través del cubo de H usando un cartucho de Pd/C. Después de una hora de ciclado a través del sistema, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-(metiloxi)-4-[[2-(4-metil)-1-piperazinil]etil]oxi]anilina en forma de un sólido pegajoso de color púrpura (1,3 g, 4,9 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,14 (s, 3H) 2,18 - 2,48 (m, 8 H) 2,61 (t, J = 5,96 Hz, 2H) 3,73 (s, 3H) 3,93 (t, J = 5,91 Hz, 2H) 4,23 (s a, 2H) 6,28 (dd, J = 8,43, 2,57 Hz, 1H) 6,45 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 6,49 - 6,57 (m, 1H).

Intermedio B212: 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]anilina



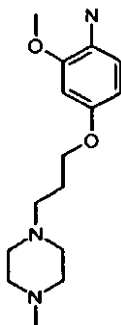
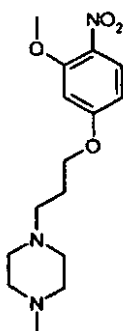
Etapa A\ Intermedio B213: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)piperazina



15 A una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzoceno (1 g, 5,8 mmol) en 10 ml de DMSO se añadieron 1-(metilsulfonyl)piperazina (1,15 g, 7,02 mmol) y carbonato potásico (2,42 g, 17,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h, momento en el que se vertió en 100 ml de agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se dejó secar al aire durante varias horas. Los sólidos se secaron a alto vacío durante una noche para proporcionar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)piperazina (1,09 g, 3,46 mmol, 60%) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 316.

Etapa B\ Intermedio B212: 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]anilina

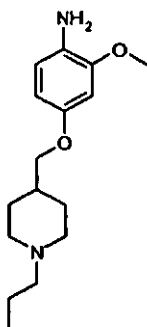
25 Se suspendió 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)piperazina (1,09 g, 3,46 mmol) en 5 ml de THF y 10 ml de MeOH en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió NiCl₂·6H₂O (0,247 g, 1,04 mmol), seguido de adición lenta de NaBH₄ (0,392 g, 10,38 mmol). La mezcla de reacción se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]anilina (0,925 g, 3,24 mmol, 93%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,91 (s, 3H) 2,99 - 3,07 (m, 4 H) 3,19 - 3,27 (m, 4 H) 3,75 (s, 3H) 4,28 (s, 2H) 6,33 (dd, J = 8,39, 2,43 Hz, 1H) 6,49 - 6,58 (m, 2H). IEN-EM (M+H)⁺ = 285.

Intermedio B214: 2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]anilina**Etapa A\Intermedio B215 1-metil-4-(3-[[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi]propil)piperazina**

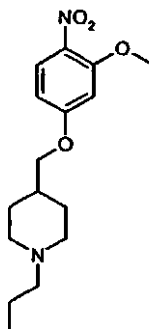
- 5 A una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzoceno (1 g, 5,8 mmol) en 20 ml de DMF anhidra se le añadió 3-(4-metil-1-piperazinil)-1-propanol (1,2 g, 7,59 mmol). Se añadió en porciones hidruro sódico (60%) (467 mg, 11,68 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 90 min, momento en el que se detuvo con una solución de NH₄Cl saturado (5 ml) y la mayoría de la DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una cantidad mínima de agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los
- 10 disolventes se eliminaron a presión reducida para dar 1-metil-4-(3-[[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi]propil)piperazina en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g totalmente aislados, un poco de DMF residual en el producto) (ESIMS (M+H)⁺ =311).

Etapa B\ Intermedio B214: 2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]anilina

- 15 Se disolvió 1-metil-4-(3-[[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi]propil)piperazina (1,8 g, 5,8 mmol) en metanol (75 ml) y se cicló a través del cubo de H usando un cartucho Pd/C. Después de 60 min de ciclado a través del sistema, el disolvente se eliminó a presión reducida. La RMN indicó que aún estaba presente material de partida por lo que el residuo se disolvió en etanol y se añadió platino a 5% sobre carbono (200 mg) y se sometió a una globo de H₂ durante 16 h. En este momento, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite que se lavó con metanol. Los disolventes se
- 20 evaporaron a presión reducida para proporcionar 2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]anilina (1,1 g, 3,75 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,83 (d, J = 5,68 Hz, 2H) 2,41 -2,51 (m, 3 H solapado con pico DMSO) 2,51 -2,99 (m, 10 H) 3,68 (s, 3H) 3,83 (t, J = 6,23 Hz, 2H) 6,24 (dd, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H) 6,39 (d, J = 2,47 Hz, 1H) 6,49 (d, J = 8,42 Hz, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ =311.

Intermedio B216: 2-(metiloxi)-4-[[1-(propil-4-piperidinil)metil]oxi]anilina

Etapa A\ Intermedio B217: 4-([3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi)metil)-1-propilpiperidina

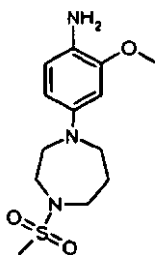


5 A una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (1 g, 5,8 mmol) en 20 ml de DMF anhidra se le añadió 1,1,4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de dimetiletilo (1,5 g, 7,0 mmol). Se añadió en porciones hidruro sódico (60%) (448 mg, 11,68 mmol). La reacción se agitó a ta durante 60 min, momento en el que la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una cantidad mínima de una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4,5 ml, 58,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadieron 1-yodopropano (0,63 ml, 6,4 mmol) y carbonato potásico (2,4 g, 17,52 mmol) y se agitaron a ta durante 16 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 4-([3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi)metil)-1-propilpiperidina (0,9 g, 2,92 mmol). (ESIMS (M+H)⁺ = 309)

Etapa B\ Intermedio B216: 2-(metiloxi)-4-[[1-(1-propil-4-piperidinil)metil]oxi]anilina

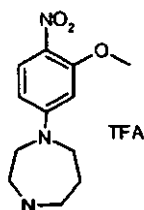
20 A una solución de 4-([3-(metiloxi)-4-nitrofenil]oxi)metil)-1-propilpiperidina (0,913 g, 3,0 mmol) en 20 ml de etanol se le añadió platino a 5% sobre carbono (100 mg) y se sometió a una globo de H₂ durante 40 h. En este momento, mezcla de reacción se filtró a través de Celite que se aclaró con metanol. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar 2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]anilina (0,769 g, 2,77 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 7,38 Hz, 3H) 1,30-1,49 (m, 2H) 1,48-1,63 (m, 2H) 1,73-1,93 (m, 3H) 2,55-2,77 (m, 2H) 3,06-3,51 (m, 4 H) 3,65-3,76 (m, 5 H) 4,02-4,54 (m, 2H) 6,28 (dd, J = 8,43, 2,57 Hz, 1H) 6,44 (d, J = 2,47 Hz, 1H) 6,48 - 6,57 (m, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 279.

Intermedio B218: 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]anilina



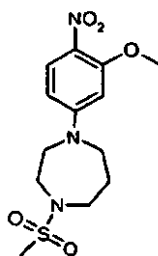
25

Etapa A\ Intermedio B219: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (sal TFA)



A una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzoceno (2,32 g, 13,56 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadieron hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,0 g, 15 mmol) y carbonato potásico (5,6 g, 41 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, momento en el que la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), se añadió ácido trifluoroacético (12,2 ml, 158,7 mmol) y se dejó en agitación durante 40 min a ta. Posteriormente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina en forma de la sal TFA. (7,6 g, 15,8 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ =253.

Etapa B\ Intermedio B220: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)hexahidro-1H-1,4-diazepina

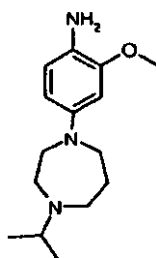


Se disolvió 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (en forma de la sal TFA) (1,0 g, 2,08 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,87 ml, 6,25 mmol). Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonylo (0,24 ml, 3,12 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl) hexahidro-1H-1,4-diazepina. (0,737 g, 2,24 mmol) en forma de un sólido amarillo/pardo. IEN-EM (M+H)⁺ =330.

Etapa C\ Intermedio B218: 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl) hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]anilina

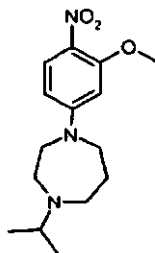
Se suspendió 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)hexahidro-1H-1,4-diazepina (0,737 g, 2,24 mmol) en 5 ml de THF y 10 ml de MeOH en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió NiCl₂·6H₂O (159 mg, 0,672 mmol), seguido de adición lenta de NaBH₄ (254 mg, 6,72 mmol). La mezcla de reacción se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]anilina (340 mg, 51%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82 - 1,94 (m, 2H) 2,80 (s, 3H) 3,17 (t, J = 5,82 Hz, 2H) 3,36 - 3,43 (m, 2H) 3,49 (dd, J = 10,68, 3,99 Hz, 4 H) 3,75 (s a, 3H) 4,01 -4,15 (m, 2H) 6,10 - 6,20 (m, 1H) 6,26 - 6,35 (m, 1H) 6,48 - 6,59 (m, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 301

Intermedio B221: 4-[4-(1-metiletil)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-2-(metiloxi)anilina



30

Etapa A\ Intermedio B222 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil] hexahidro-1H- 1,4-diazepina

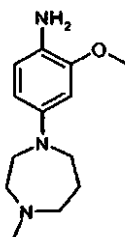


5 Se disolvió 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (580 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron carbonato potásico (952 mg, 6,9 mmol) y 1-yodopropano (0,344 ml, 3,45 mmol). La reacción se agitó a ta durante 60 h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (0,565 g, 1,92 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ =295.

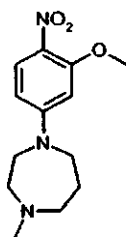
Etapa B\ Intermedio B221: 4-[4-(1-metiletil) hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-2-(metiloxi)anilina

10 Se suspendió 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (0,565 g, 1,92 mmol) en 5 ml de THF y se añadieron 10 ml de MeOH. Se añadió NiCl₂·6H₂O (138 mg, 0,576 mmol), seguido de adición lenta de NaBH₄ (218 mg, 5,76 mmol). La mezcla de reacción se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-[4-(1-metiletil)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-2-(metiloxi)anilina (364 mg, 1,38 mmol).
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,89-1,06 (m, 6 H) 1,71-1,88 (m, 2H) 2,69 (s a, 2H) 2,81-2,97 (m, 1H) 3,23-3,47 (m, 6 H) 3,66-3,77 (m, 3H) 3,82-4,27 (m, 2H) 6,08 (s a, 1H) 6,25 (s a, 1H) 6,49 (s a, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 264.

Intermedio B223: 4-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-2-(metiloxi)anilina



Etapa A\ Intermedio B224: 1-metil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina



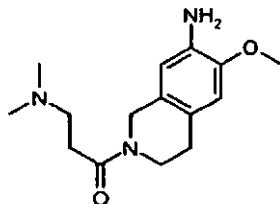
20 A una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (1,0 g, 5,85 mmol) en 15 ml de DMSO se le añadieron 1-metilhexahidro-1H-1,4-diazepina (0,8 ml, 6,42 mmol) y carbonato potásico (2,4 g, 17,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, momento en el que la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar 1-metil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (1,77 g, 6,67 mmol) en forma de un sólido de color amarillo que contenía DMSO residual. IEN-EM (M+H)⁺ = 266.
 25

Etapa B\ Intermedio B223: 4-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-2-(metiloxi)anilina

30 A una solución de 1-metil-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (1,77 g, 6,67 mmol) en 15 ml de etanol (con 1 ml de DMF añadido para ayudar a la solubilidad) se le añadió platino a 5% sobre carbono (200 mg) y se sometió a una globo de H₂ durante 16 h. En este momento, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4-(4-metilhexahidro-1H-1,4-

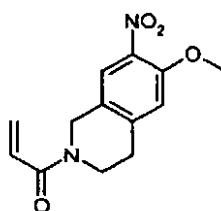
diazepin-1-il)-2-(metiloxi)anilina (1,46 g, 6,2 mmol, contenía DMF residual). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,85 (ddd, $J = 11,55, 6,05, 5,87$ Hz, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,39-2,47 (m, 2H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,28-3,36 (m, 2H) 3,36-3,42 (m, 2H) 3,73 (s, 3H) 3,93 (s, 2H) 6,07 (dd, $J = 8,43, 2,66$ Hz, 1H) 6,23 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H) 6,49 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H)

Intermedio B225: 2-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



5

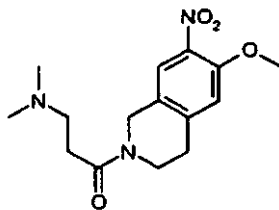
Etapas A/Intermedio B226: 2-acrililoil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Una solución de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,6 g, 7,7 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con cloruro de acrililo (1,9 ml, 23 mmol, TCI), trietilamina (3,2 ml, 23 mmol, Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina catalítica (50 mg 0,41 mmol, Aldrich). La mezcla se agitó durante 16 h, se diluyó con exceso de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-acrililoil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,7 g, 84%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) se complicó debido a rotámeros de amida δ ppm 2,86 - 2,95 (dos tripletes a 2,88 y 2,93, 2H), 3,72 - 3,82 (dos tripletes en 3,74 y 3,80, 2H), 3,89 (m, 3H), 4,63-4,80 (dos singletes en 4,65 y 4,77, 2H), 5,73 (d app., $J = 10,3$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,78 - 7,84 (dos singletes en 7,79 y 7,83, 1H); IEN-EM (M+H) $^+$ = 263.

15

Etapas B/Intermedio B227: N,N-dimetil-3-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-3-oxo-1-propanamina



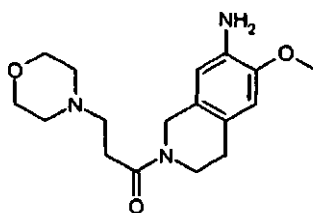
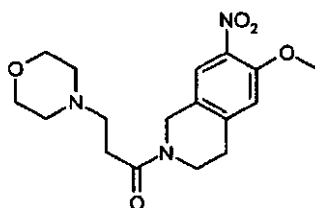
Una solución de 2-acrililoil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,8 g, 3 mmol) en metanol (10 ml) se trató con dimetilamina (10 ml, 2 M en THF, 20 mmol, Aldrich) y se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía sobre SiO $_2$ (diclorometano a metanol a 20%/diclorometano) para dar N,N-dimetil-3-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-3-oxo-1-propanamina (0,65 g, 71%). IEN-EM (M+H) $^+$ = 308.

Etapas C/Intermedio B225: 2-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

Una solución de N,N-dimetil-3-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-3-oxo-1-propanamina (0,65 g, 2,1 mmol) en etanol (10 ml) se trató con paladio a 10% sobre carbono (70 mg, Aldrich) y se agitó en una atmósfera presión de 60 psi de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 2-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,58 g, 2,1 mmol, 99%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) se complicó debido a rotómeros de amida δ ppm 2,14 (s, 6 H), 2,46 - 2,52 (m, señales por debajo de DMSO, 4 H), 2,55 - 2,73 (m, dos señales en 2,58 y 2,69, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,37 - 4,48 (dos singletes en 4,38 y 4,45, 2H), 4,54 - 4,61 (dos singletes anchos en 4,55 y 4,58, 2H), 6,38 - 6,42 (dos singletes en 6,39 y 6,41, 1H), 6,56 - 6,59 (dos singletes en 6,56 y 6,57, 1H); IEN-EM (M+H) $^+$ = 278.

30

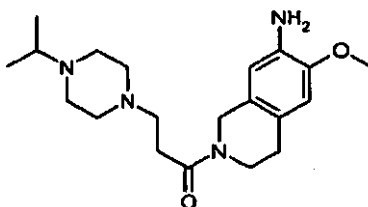
35

Intermedio B228: 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina**Etapa A/Intermedio B229: 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

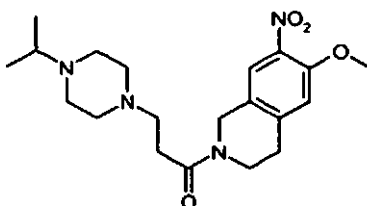
- 5 Una solución de 2-acriloil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (425 mg, 1,62 mmol) en metanol (5 ml) se trató con morfolina (1,00 ml, 11,5 mmol, Aldrich) y calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (diclorometano a metanol 25%/diclorometano) para dar 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Este material se recogió directamente para la siguiente etapa sin una determinación del rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) se complicó por rotómeros de amida δ ppm 2,32-2,41 (m, 4 H), 2,52-2,62 (m, 4 H), 2,79-2,97 (dos tripletes aprox. en 2,83 y 2,94, 2H), 3,48-3,58 (m, 4 H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,55-4,69 (dos singletes en 4,57 y 4,67, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,80 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 350.

Etapa B/Intermedio B228: 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

- 15 Se disolvió 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (asumido 1,62 mmol de la reacción anterior) en dimetilformamida (3,0 ml) y se diluyó con etanol (10 ml). La solución se trató con cloruro de estaño (II) dihidrato (2,2 g, 9,6 mmol, Aldrich), ácido clorhídrico (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M en agua) y se agitó durante 16 h. Se añadió cuidadosamente exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado se añadió y la suspensión de color blanco observada se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (diclorometano a metanol 20%/diclorometano) para dar 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (350 mg, 1,10 mmol, 68% en dos etapas) que estaba ligeramente contaminado con DMF. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) está complicado por rotómeros de amida d ppm 2,31 -2,41 (m, 4 H), 2,52 - 2,71 (m, 6 H), 3,50 - 3,57 (m, 4 H), 3,57 - 3,62 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,37 - 4,47 (dos singletes en 4,38 y 4,45, 2H), 4,54 - 4,61 (dos singletes anchos en 4,56 y 4,59, 2H), 6,38 - 6,41 (dos singletes en 6,39 y 6,40, 1H), 6,55 - 6,58 (dos singletes en 6,56 y 6,57, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 320.

Intermedio B230: 2-[3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

Etapa A/Intermedio B231: 2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

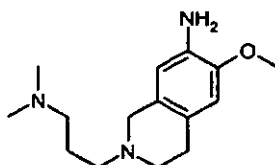


5 Una solución de 2-acriolil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (425 mg, 1,62 mmol) en metano (5 ml) se trató con 1-isopropilpiperzina (1,0 ml, 7,0 mmol, Oakwood Products) y se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por
10 cromatografía sobre SiO₂ (diclorometano a metanol 25%/diclorometano) para dar 2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (285 mg, 0,731 mmol, 45%). IEN-EM (M+H)⁺ = 391.

Etapa B/Intermedio B230: 2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

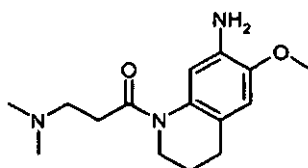
15 Una solución de 2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (285 g, 0,731 mmol) en etanol (10 ml) se trató con paladio a 10% sobre carbono (30 mg, Aldrich) y se agitó en una atmósfera de 60 psi de presión de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó, y se cargó de nuevo dos veces con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,26 g, 0,72 mmol, 99%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) se complicó debido a rotómeros de amida δ ppm 0,92 0,98 (m, 6 H), 2,30 - 2,71 (m, algunas señales por debajo de DMSO, 15 H), 3,56 - 3,63 (m, 2H),
20 3,72 (s, 3H), 4,37 - 4,4¹ (dos singletes en 4,38 y 4,45, 2H), 4,53 - 4,59 (dos singletes anchos en 4,55 y 4,58, 2H), 6,38 - 6,42 (dos singletes en 6,39 y 6,41, 1H), 6,55 - 6,58 (dos singletes en 6,56 y 6,57, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 361.

Intermedio B232: 2-[3-(dimetilamino)propil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



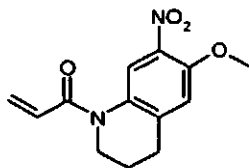
25 Una solución de 2-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (335 mg, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (10 ml, 1 M en éter dietílico, 10 mmol, Aldrich). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió, se inactivó cuidadosamente mediante la adición secuencial de agua (0,4 ml), hidróxido sódico acuoso a 15% (0,4 ml) y después agua (1,2 ml) de nuevo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h y después se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar 2-[3-(dimetilamino)propil]-6-(metiloxi)-1,2, 3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (284 mg, 1,08 mmol, 90%).
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55-1,65 (m, J = 7,2, 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 6 H), 2,19 - 2,24 (m, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 2H), 2,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,48 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 264.

Intermedio B233: 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina



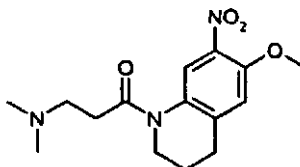
35

Etapa A/Intermedio B234: 1-acriloil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



5 Una mezcla de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,19 g, 0,91 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol, Aldrich) en diclorometano se trató mediante la adición gota a gota de cloruro de acrililo (0,3 ml, 3,7 mmol, Pfaltz y Bauer). Se añadió una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1-acriloil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina que se recogió directamente para la siguiente etapa sin determinación del rendimiento. IEN-EM (M+H)⁺ = 263.

Etapa B/Intermedio B235: *N,N*-dimetil-3-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-3-oxo-1-propanamina

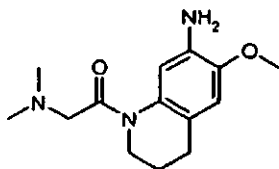


10 Se trató 1-acriloil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (en bruto de la reacción anterior, asumido 0,91 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), con exceso de dimetilamina (5,0 ml, 10 mmol, 2 M en THF, Aldrich) y la reacción calentó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se separó y después se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar *N,N*-dimetil-3-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-3-oxo-1-propanamina que se recogió directamente para la siguiente etapa sin determinación del rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,83 - 1,94 (m, 2H), 2,18 (s a, 6 H), 2,56 - 2,71 (m, 4 H), 2,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 8,27 (singlete muy ancho debido a rotómeros de amida, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 308.

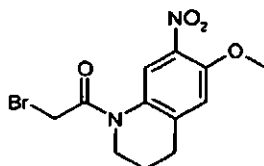
20 Etapa C/Intermedio B233: 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

25 Se disolvió *N,N*-dimetil-3-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-3-oxo-1-propanamina (en bruto de la reacción anterior, asumido 0,91 mmol) en metanol (10 ml), se trató con paladio a 10% sobre carbono (50 mg, Aldrich) y se agitó en una atmósfera de 60 psi de presión de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo dos veces con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,24 g, 93% en tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 - 1,85 (m, 2H), 2,09 (s a, 6 H), 2,51 - 2,60 (m, algunas señales pueden estar por debajo de DMSO, 6 H), 3,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,60 (s a, 2H), 6,60 (s, ensanche debido a rotómeros de amida, 2H); IEN-EM (M+H)⁺ = 278.

Intermedio B236: 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

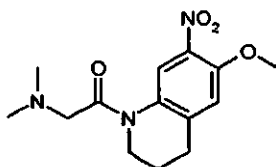


30 Etapa A/Intermedio B237: 1-(bromoacetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



Una mezcla de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,19 g, 0,91 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,7 mmol, Aldrich) en diclorometano se trató mediante la adición gota a gota de cloruro de bromoacetilo (0,33 ml, 4,0 mmol, Fluka). Se añadió una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1-(bromoacetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina que se recogió directamente para la siguiente etapa sin determinación del rendimiento. Fr = 0,3 (EtOAc a 50%/hexanos).

Etapa B/Intermedio B238: *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetanamina

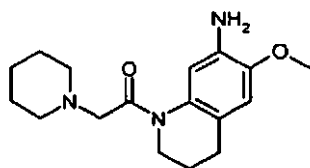


Se trató 1-(bromoacetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (en bruto de la reacción anterior, asumida 0,91 mmol) con exceso de dimetilamina (4,5 ml, 9,0 mmol, 2 M en THF, Aldrich), y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *N,N*-dimetil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetanamina que se recogió directamente para la siguiente etapa sin determinación del rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,22 (s, 6 H), 2,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,72 - 3,79 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 294.

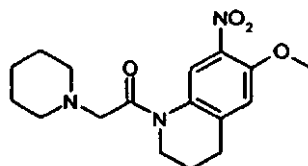
Etapa C/Intermedio B236: 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

N,N-dimetil-2-[6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetanamina (en bruto de la reacción anterior, asumida 0,91 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se trató con paladio a 10% sobre carbono (40 mg, Aldrich) y se agitó en una atmósfera de presión de 60 psi de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (0 a 20% de metanol/diclorometano) para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,18 g, 0,68 mmol, 75% en tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,88 - 1,97 (m, J = 6,5, 6,5, 6,5, 6,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 6 H), 2,65 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,76 (singlete muy ancho debido a rotómeros de amida, 1H), NH₂ de anilina no visible, probablemente debido a intercambio rápido.

Intermedio B239: 6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina



Etapa A/Intermedio B240: 6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

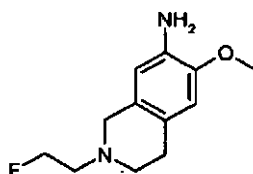


Se disolvió 1-(bromoacetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,66 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se trató con piperidina (0,2 ml, 2,0 mmol, Aldrich) y carbonato potásico (0,83 g, 6,0 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 12 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (metanol a 0 a 20%/diclorometano con adiciones de amoniaco acuoso) para proporcionar 6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,50 g, 75%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 - 1,60 (m, 6 H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 4 H), 2,77 - 2,86 (m, 2H), 3,21 (s a, 2H), 3,70 - 3,78 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H).

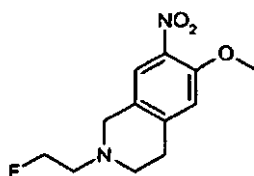
Etapa B/Intermedio B239: 6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

Se disolvió 6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,50 g, 1,5 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y agua (0,2 ml), se trató con paladio a 10% sobre carbono (75 mg, Aldrich) y se agitó en una atmósfera presión de 60 psi de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,43 g, 93%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,30 - 1,62 (m, 6 H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 2,29 - 2,41 (m, 4 H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,58 - 3,66 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,56 (s, 1H). 6,86 (singlete muy ancho debido a rotómeros de amida, 1H).

10 Intermedio B241: 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



Etapa A/Intermedio B242: 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

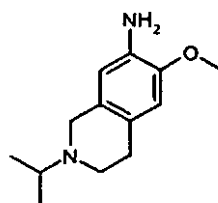


Se recogió 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (222 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se trató con 1-yodo-2-fluoroetano (0,40 g, 2,3 mmol) y carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmol, Aldrich). La mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina que se recogió directamente para la siguiente etapa sin determinación del rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,89 - 3,04 (m, 6 H), 3,77 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,62 - 4,80 (dt, *J*_H*F*=47,6, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 255.

Etapa B/Intermedio B241: 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

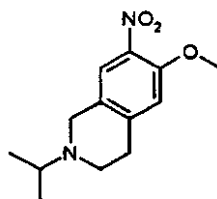
Se disolvió 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (asumida 1,07 mmol de la reacción anterior) en acetato de etilo (5 ml), se trató con paladio a 10% sobre carbono (50 mg, Aldrich) y después se diluyó con metanol (10 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera presión de 60 psi de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (239 mg, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,80 - 2,93 (m, 6 H), 3,51 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,58 - 4,75 (dt, *J*_H*F*=47,6, *J* = 4,9 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,50 (s, 1H).

Intermedio B243: 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



30

Etapa A/Intermedio B244: 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

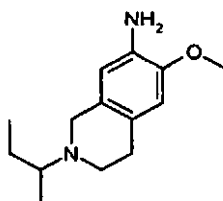


5 Se recogió 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (222 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se trató con 2-yodopropano (0,8 ml, 5,0 mmol) y carbonato potásico (600 mg, 4,35 mmol, Aldrich). La mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (metanol de 0 a 20%/diclorometano con adiciones de amoniaco acuoso) para proporcionar 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,24 g, 88%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,76 - 2,84 (m, 2H), 2,90 - 3,00 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 251.

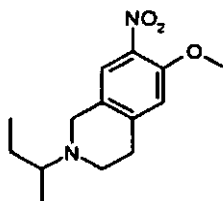
10 Etapa B/Intermedio B243: 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

15 Se disolvió 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,24 g, 0,94 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se trató con paladio a 10% sobre carbono (50 mg, Aldrich) y después se diluyó con metanol (10 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera presión de 60 psi de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (206 mg, 0,94 mmol, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,71 - 2,81 (m, 4 H), 2,87 (tt, *J* = 6,5, 6,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,50 (s, 1H).

Intermedio B245: 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



20 Etapa A/Intermedio B246: 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



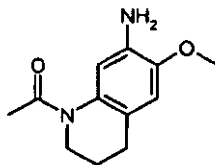
25 Se disolvió 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (222 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se trató con 2-yodobutano (0,40 ml, 3,5 mmol) y carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmol, Aldrich). La mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (metanol de 0 a 20%/diclorometano con adiciones de amoniaco acuoso) para proporcionar 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,23 g, 0,89 mmol, 82%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,06 - 1,18 (m, 3H), 1,37 - 1,48 (m, 1H), 1,63 (m, señal solapada con H₂O, 1H), 2,64 - 3,08 (m, 5 H), 3,63 - 3,85 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 265.

30 Etapa B/Intermedio B245: 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

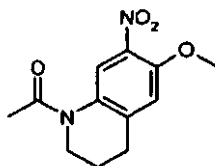
35 Se disolvió 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,23 g, 0,87 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se trató con paladio a 10% sobre carbono (50 mg, Aldrich) y después se diluyó con metanol (10 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera presión de 60 psi de hidrógeno durante 16 h en un aparato Fischer-Porter. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (196 mg, 96%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H),

1,28 - 1,40 (m, 1H), 1,59 - 1,69 (m, 1H), 2,56 - 2,75 (m, 5 H), 3,48 - 3,67 (m, 4 H), 3,77 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,47 (s, 1H).

Intermedio B247: 1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina



5 Etapa A/Intermedio B248: 1-acetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

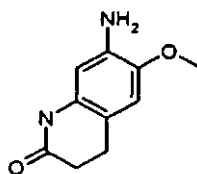


Una solución de 1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (500 mg, 2,44 mmol, Aldrich) en ácido trifluoroacético (4 ml, Aldrich) se trató con nitrito sódico (169 mg, 2,45 mmol, añadido lentamente en aproximadamente 4 porciones, Aldrich). La reacción de color pardo se agitó durante 2 h y después se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (acetato de etilo de 0 a 100%/hexanos) para dar 1-acetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (357 mg, 59%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) se complicó debido a rotómeros de amida δ ppm 1,83 - 1,94 (m, 2H), 2,14 - 2,25 (m, 3H), 2,76 - 2,85 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,86 - 3,92 (m, 3H), 7,14 - 7,25 (m, 1H), 8,38 (singlete muy ancho, 1H).

15 Etapa B/Intermedio B247: 1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

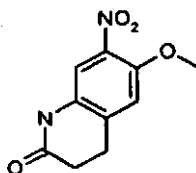
Una solución de 1-acetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (350 mg, 1,40 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se recogió en un aparato Fischer Porter y se trató con paladio a 10% sobre carbono (100 mg, Aldrich). Después de enjuagar los laterales del matraz con acetato de etilo, se añadió metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a una presión de hidrógeno de 60 psi durante 16 h. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (270 mg, 1,23 mmol, 88%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74-1,86 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,55 (s a, 2H), 6,46-6,91 (m, señales ensanchadas provocadas por rotómeros de amida, 2H).

Intermedio B249: 7-amino-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



25

Etapa A/Intermedio B250: 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

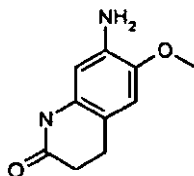


Una solución de 6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (400 mg, 2,25 mmol, Precursor Chemicals) en ácido trifluoroacético (4 ml, Aldrich) se trató con nitrito sódico (156 mg, 2,26 mmol, añadido lentamente en aproximadamente 4 porciones, Aldrich). La reacción de color pardo se agitó durante 1 h, después de lo cual, se recogió una alícuota, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El análisis TLC de la fase de acetato de etilo reveló que aún quedaba material de partida. Se añadió más cantidad de nitrito sódico (50 mg, 0,72 mmol) y la

30

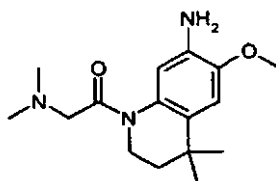
reacción se agitó durante 2 h más, momento en el que se observó algo de precipitación en la reacción. La reacción se vertió sobre hielo y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, que todavía tenía sólidos sin disolver en ella, se concentró para dar 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (372 mg, 70%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,45 - 2,49 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 10,18 (s a, 1H).

Etapa B/Intermedio B249: 7-amino-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

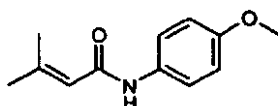


Se recogió 6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (485 mg, 2,18 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (50 ml). Se añadió dimetilformamida (10 ml) y la mezcla calentó para asegurar la disolución. Se añadió paladio a 10% sobre carbono (581 mg, Aldrich) y la reacción se agitó a una presión de hidrógeno de 60 psi durante 16 h. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 7-amino-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (387 mg, 2,02 mmol, 92%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,32 - 2,37 (m, 2H), 2,66 - 2,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 9,70 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 193.

Intermedio B251: 1-[(dimetilamino)acetil]-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

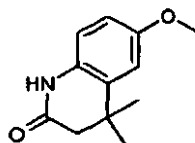


Etapa A/Intermedio B252: 3-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-2-butenamida



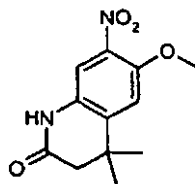
Una mezcla de p-anisidina (10 g, 81 mmol, Aldrich) y carbonato potásico (13,5 g, 97,5 mmol, Aldrich) en acetona (125 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con dimetilcloruro de acrililo (10,2 ml, 89,3 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (acetato de etilo de 0 a 100%/diclorometano) para dar 3-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-2-butenamida (12,4 g, 67%) en forma de un sólido de color violeta claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,82 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 9,67 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 206.

Etapa B/Intermedio B253: 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



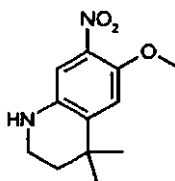
Una solución de 3-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-2-butenamida (5,8 g, 28 mmol) en diclorometano (250 ml) se trató con tricloruro de aluminio (13 g, 97 mmol, Aldrich). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h, se enfrió y después se vertió sobre hielo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para dar 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (4,5 g, 77%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (s, 6 H), 2,29 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,72 - 6,81 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H).

Etapas C/Intermedio B254: 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona



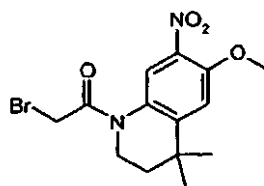
Una solución de 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (4,45 g, 21,7 mmol) en ácido trifluoroacético (110 ml) se trató a 0 °C con nitrito sódico (1,9 g, 28 mmol, Aldrich). La mezcla de color pardo oscuro se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de una alícuota de la mezcla de reacción por RMN ¹H reveló que todavía quedaba material de partida. Se añadieron 1,15 g más (16,7 mmol) de nitrito sódico en forma de tres lotes de 300/500/350 mg a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 3/3/20 h respectivamente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa, se filtró (debido a emulsiones) y se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se trituraron con diclorometano/éter dietílico/hexanos. La mezcla se filtró para obtener producto puro (3,6 g) y el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (acetato de etilo de 0 a 100%/diclorometano) para obtener 350 mg más de 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (un total de 3,97 g, 15,8 mmol, 73%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 2,39 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

Etapas D/Intermedio B255: 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina



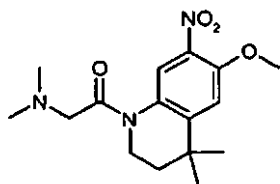
Una solución de 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (2,5 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) se trató con complejo boranosulfuro de dimetilo (20,5 ml, 41 mmol, 2 M en THF, Acros Organics). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió, se inactivó cuidadosamente gota a gota con exceso de metanol, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (acetato de etilo de 0 a 100%/diclorometano) para obtener 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,33 g, 5,63 mmol, 56%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (s, 6 H), 1,58 - 1,65 (m, 2H), 3,13 - 3,21 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H).

Etapas E/Intermedio B256: 1-(bromoacetil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina



Se disolvió 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,32 g, 5,59 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Esta solución se trató con carbonato potásico (1,54 g, 11,2 mmol, Aldrich) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de bromoacetilo (0,93 ml, 11 mmol, Fluka) (se observó precipitación de color blanco) y la reacción se agitó durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1-(bromoacetil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (asumido 5,59 mmol, 100%). Este material se analizó por RMN ¹H (se observaron rotómeros de amida) y se recogió para reacción de desplazamiento de bromuro directamente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 3,72 - 3,82 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,31 - 4,69 (dos singletes en 4,37 y 4,63, 2H), 7,27 (s, 1H), 8,28 (singlete muy ancho, 1H).

Etapas F/Intermedio B257: {2-[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetil}dimetilamina

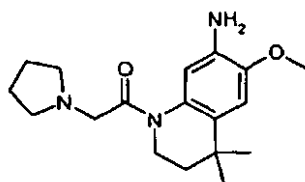


5 Una solución de 1-(bromoacetil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,0 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se trató con carbonato potásico (1,3 g, 9,4 mmol) y dimetilamina (10 ml, 20 mmol, 2 M en THF, Aldrich). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 55 °C durante 1 h, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar {2-[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetil}dimetilamina que se recogió directamente para la siguiente etapa. IEN-EM (M+H)⁺ = 322.

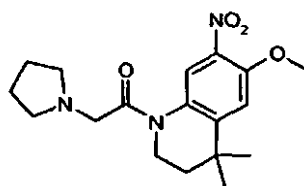
Etapas G/Intermedio B251: 1-[(dimetilamino)acetil]-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina

10 Se disolvió {2-[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil]-2-oxoetil}dimetilamina (asumida 2,8 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y agua (5 ml), y se transfirió a un aparato Fischer Porter. Se añadió paladio a 10% sobre carbono (500 mg, Aldrich) se añadió seguido de metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a una presión de hidrógeno de 60 psi durante 2 h. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1-[(dimetilamino)acetil]-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (724 mg, 2,49 mmol, 89% en tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (s, 6 H), 1,62 - 1,68 (m, 2H), 2,20 (s, 6 H), 3,17 (s, 2H), 3,62 - 3,69 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,58 (s a, 2H), 6,56 - 6,94 (s en 6,71 en la parte superior de un singlete muy ancho, provocado por rotómeros de amida, 2H); IEN-EM (M+H)⁺ = 292.

Intermedio B258: 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina



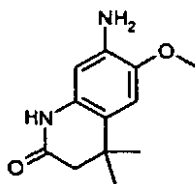
20 Etapas A/Intermedio B259: 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina



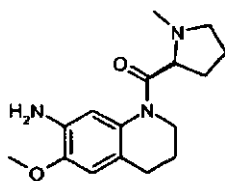
25 Una solución de 1-(bromoacetil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,0 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se trató con carbonato potásico (1,3 g, 9,4 mmol) y pirrolidina (1,5 ml, 18 mmol, Aldrich). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 55 °C durante 1 h, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina que se recogió directamente para la siguiente etapa. IEN-EM (M+H)⁺ = 348.

Etapas B/Intermedio B258: 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina

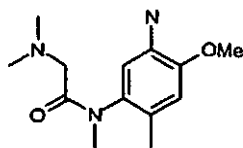
30 Se disolvió 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (asumida 2,8 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y agua (5 ml), y se transfirió a un aparato Fischer Porter. Se añadió paladio a 10% sobre carbono (500 mg, Aldrich), seguido de metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a una presión de hidrógeno de 60 psi durante 2 h. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (790 mg, 89% en tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,19 (s, 6 H), 1,61 - 1,71 (m, 6 H), 2,50 - 2,54 (m, señal por debajo de DMSO, 4 H), 3,32 - 3,35 (m, señal por debajo de H₂O, 2H), 3,62 - 3,69 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,58 (s a, 2H), 6,62 - 7,00 (s en 6,71 en la parte superior de un singlete muy ancho, provocado por rotómeros de amida, 2H).

Intermedio B260: 7-amino-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

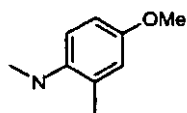
Se disolvió 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (250 mg, 1,00 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y se transfirió a un aparato Fischer Porter. Se añadió paladio a 10% sobre carbono (250 mg, Aldrich), seguido de metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a una presión de hidrógeno de 60 psi durante 16 h. La presión se liberó, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno dos veces. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 7-amino-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (213 mg, 0,92 mmol, 92%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 2,22 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

10 Intermedio B261: 6-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

Una solución de 6-(metiloxi)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3,0 g, 14,41 mmol), 1-metil-L-prolina (2,140 g, 16,57 mmol), HATU (7,12 g, 18,73 mmol) y DIPEA (6,29 ml, 36,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (25 ml) se agitó durante 2,5 días a temperatura ambiente. La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con cloruro de litio a 5% (ac.) y cloruro sódico saturado (ac.). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se purificó por cromatografía en columna (MeOH a 10%/CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2,09 g, 6,54 mmol, rendimiento de 45,4%). El residuo se suspendió en etanol (300 ml) y se añadió *N,N*-dimetilacetamida (50 ml) seguido de cloruro de estaño (II) dihidrato (6,78 g, 30,1 mmol) y HCl 1,0 M (2,505 ml, 2,505 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con exceso de NaHCO₃ saturado (300 ml) y se dejó en agitación a ta durante 30 min. Los sólidos se retiraron a través de una capa de Celite, se aclaró con MeOH y se evaporó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un lecho de Celite y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar 6-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (1,1 g, 26% en dos etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 290.

Intermedio B262: *N*¹-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-*N*¹,*N*², *N*²-trimetilglicinamida

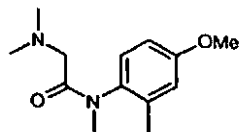
25

Etapa A/Intermedio B263: *N*,2-dimetil-4-(metiloxi)anilina

Una suspensión de [2-metil-4-(metiloxi)fenil]amina (5 ml, 39,2 mmol), paraformaldehído (5,88 g, 196 mmol), y metóxido sódico (10,58 g, 196 mmol) en metanol (100 ml) se mantuvo a 50 °C durante 5 horas, se enfrió y se añadió en porciones borohidruro sódico (7,41 g, 196 mmol). La suspensión resultante se re-calentó a 50 °C y se mantuvo durante 16 horas. La reacción se enfrió, se vertió en acetato de etilo/bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar *N*,2-dimetil-4-(metiloxi)anilina (5,40 g, 35,7 mmol, rendimiento de 91%) en forma de un aceite de color naranja pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 6,55 - 6,68 (m, 2H), 6,34 - 6,40 (m, 1H), 4,47 - 4,66 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H).

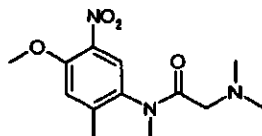
35

Etapa B/Intermedio B264: N^1, N^2, N^2 -*N*-metil- N^1 -[2-metil-4-(metiloxi)fenil]glicinamida



5 Una suspensión de *N*,2-dimetil-4-(metiloxi)anilina (5,10 g, 33,7 mmol) y carbonato potásico (9,32 g, 67,5 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se trató con cloruro de bromoacetilo (3,50 ml, 42,2 mmol), se agitó durante 45 minutos y se añadió dimetilamina en tetrahidrofurano (67,5 ml, 135 mmol). La solución se agitó durante 3 horas, se añadió más cantidad de dimetilamina en tetrahidrofurano (67,5 ml, 135 mmol) y la solución se calentó a 50 °C y se mantuvo durante una noche. La solución se enfrió, se vertió en acetato de etilo/bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por
10 cromatografía en columna para proporcionar N^1, N^2, N^2 -trimetil- N^1 -[2-metil-4-(metiloxi)fenil]glicinamida (5,10 g, 21,58 mmol, rendimiento de 64,0%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6); dos protones probablemente obstruidos por DMSO; δ ppm 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 6 H).

Etapa C/Intermedio B265: N^1, N^2, N^2 -*N*-metil- N^1 -[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]glicinamida

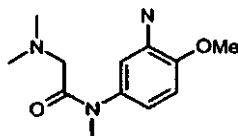


15 Una solución a 0 °C de N^1, N^2, N^2 -trimetil- N^1 -[2-metil-4-(metiloxi)fenil]glicinamida (4,9 g, 20,74 mmol) en TFA (20 ml) se trató con nitrito sódico (2,003 g, 29,0 mmol). La mezcla espesa resultante se agitó a ta. Después de 5 h, se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (200 ml), y la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 (300 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se trató con unos pocos g de K_2CO_3 para obtener pH = 8, después se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml) y CHCl_3 (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron sobre Celite y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para obtener N^1, N^2, N^2 -trimetil- N^1 -[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]glicinamida en forma de un sólido de color
20 naranja (1,87 g, Rendimiento de 32%). ES- IMS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 282,52.

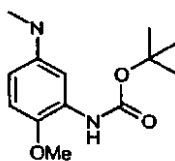
Etapa D/Intermedio B262: N^1 -[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]- N^1, N^2, N^2 -trimetilglicinamida

25 Se puró sobre paladio a 10% sobre carbono (0,25 g, 8,52 mmol) en una atm. de N_2 . Se añadió MeOH (10 ml), seguido de una solución de N^1, N^2, N^2 -trimetil- N^1 -[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]glicinamida (1,86 g, 6,61 mmol) en MeOH (90 ml). La suspensión se purgó con N_2 , después se puso en una atm. de H_2 mediante un globo de goma y se mantuvo a ta durante 2 días. La mezcla resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo oleoso se recogió sobre Et_2O y se concentró de nuevo para obtener N^1 -[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]- N^1, N^2, N^2 -trimetilglicinamida, en forma de un sólido espumoso de color blanco (1,41 g, 85%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ
30 ppm 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,58 (d, J = 15,57 Hz, 1H), 2,77 (d J =15,57 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,72 (s, 1H); IEN-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) = 252,10.

Intermedio B266: N^1 -[3-amino-4-(metiloxi)fenil]- N^1, N^2, N^2 -triimetilglicinamida



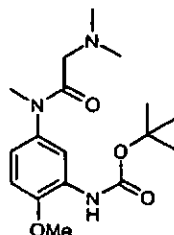
Etapa A/Intermedio B267: [5-(metilamino)-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



35

Una suspensión de [5-amino-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,94 g, 8,14 mmol), paraformaldehído (1,222 g, 40,7 mmol) y metóxido sódico (2,199 g, 40,7 mmol) en metanol (50 ml) se mantuvo a 50 °C durante 16 horas, se enfrió, se añadió en porciones borohidruro sódico (0,924 g, 24,42 mmol) y la solución se calentó de nuevo a 50 °C y se mantuvo durante 24 horas más. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar [5-(metilamino)-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,15 g, 8,52 mmol, rendimiento cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 5,07 - 5,31 (m, 1H), 3,61 - 3,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 9 H).

10 Etapa B/Intermedio B268: [5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Una suspensión de [5-(metilamino)-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,15 g, 8,52 mmol) y carbonato potásico (2,355 g, 17,04 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se trató con cloruro de bromoacetilo (0,779 ml, 9,37 mmol), se agitó durante 45 minutos y se añadió dimetilamina en THF (17,04 ml, 34,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se vertió en bicarbonato sódico saturado/acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se recogió para dar un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar [5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-2-(metiloxi)fenil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,25 g, 6,67 mmol, rendimiento de 78%) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 6,88 - 7,10 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,80 (s a, 2H), 2,11 (s, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 9 H)

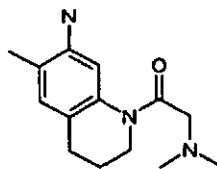
20

Etapa C/Intermedio B266: *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-trimetilglicinamida

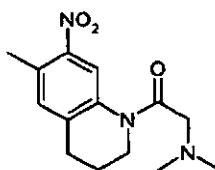
Una solución de [5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-2-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,01 g, 5,96 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se trató con HCl 4,0 M en dioxanos (7,45 ml, 29,8 mmol) y se agitó durante 3 horas. Se añadió más cantidad de HCl 4,0 M en dioxanos (7,45 ml, 29,8 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La solución se vertió en acetato de etilo, se diluyó con agua y se neutralizó mediante la adición cuidadosa de carbonato potásico sólido. La fase acuosa se lavó con cloroformo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se recogieron para dar un residuo a presión reducida para proporcionar *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*¹,*N*²,*N*²-trimetilglicinamida (1,19 g, 5,01 mmol, rendimiento de 84%) en forma de un aceite de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,91 (s a, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,12 (s, 6 H).

30

Intermedio B269 1-[(dimetilamino)acetil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina



Etapa A/Intermedio B270: *N,N*-dimetil-2-(6-metil-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil)-2-oxoetanamina



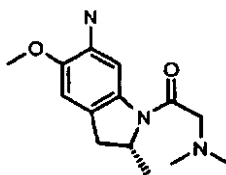
35 A una solución de color naranja brillante de 6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2 g, 10,41 mmol)-(véase Achvlediani, R.; Natsvlshvili, M.; Baberkina, E.; Khachidze, M.; Abesadze, I.; Suvorov, N. Síntesis de 1 H-pirrol[3,2-g]- y 1H-pirrol[2,3-g]quinolina. Izvestiya Akademii Nauk Gruzii, Seriya Khimicheskaya (1996), 22(1-4), 43-47.) in

THF (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,31 g, 31,2 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de bromoacetil (1,040 ml, 12,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después, se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La 1-(bromoacetil)-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en bruto (3,26 g, 10,41 mmol) se disolvió en THF (50 ml). Se añadió una solución 2 M de Me_2NH en THF (50 ml). La suspensión resultante se filtró, los sólidos se enjuagaron con THF. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 1-10% (contenía NH_3 al 0,2%)/ CH_2Cl_2 para proporcionar en forma de un sólido de color amarillo (2,09 g, 72%). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,81-1,97 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 6,89$ Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,68-6,85 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H); IEN-EM $(M+H)^+ = 278,40$.

10 Etapa B/Intermedio B269: 1-[(dimetilamino)acetil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina

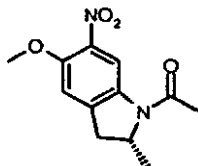
Se puso Pd a 10% sobre carbono (0,5 g, 17,37 mmol) en un atm. de N_2 . Se añadió MeOH (20 ml), seguido de una solución de *N,N*-dimetil-2-(6-metil-7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil)-2-oxoetanamina (2,07 g, 7,46 mmol) en MeOH (80 ml). La mezcla se puso en una atm. de H_2 mediante un globo y se mantuvo durante 1 día. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite, usando MeOH. El filtrado se concentró, el residuo se recogió sobre Et_2O y se concentró de nuevo para proporcionar 1-[(dimetilamino) acetil]-6- metil-1 ,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina en forma de un sólido de color gris (1,55 g, 84%). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,71-1,87 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,45-2,58 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,61 (t, $J = 6,13$ Hz, 2H), 4,66 (s a, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s a, 1H); IEN-EM $(M+H)^+ = 248,17$.

Intermedio B271 (2R)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina



20

Etapa A/Intermedio B272: (2R)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

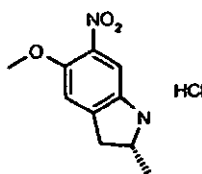


Una solución de (2R)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (100 mg, 0,487 mmol)-véase (Arp, Forrest O.; Fu, Gregory C. Kinetic Resolutions of Indolines by a Nonenzymatic Acylation Catalyst. Journal of the American Chemical Society (2006), 128(44), 14264-14265.)-en TFA (2 ml) a 0 °C se trató con nitrito sódico (33,6 mg, 0,487 mmol). La solución resultante de color rojo se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió H_2O (20 ml), la suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua para proporcionar (2R)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 70%). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,22 (d, $J = 6,41$ Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 17,21$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 17,12, 8,88$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,59-4,74 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); IEN-EM $(M+H)^+ = 251,00$.

30

Este procedimiento se repitió en 5 g de (2R)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol para obtener 5,8 g de (2R)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol.

Etapa B/Intermedio B273: Cloruro (2R)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol hidrógeno



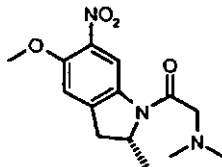
Una suspensión de (2R)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (5,78 g, 23,10 mmol) en MeOH (50 ml) y una solución 4 N de HCl en dioxano (57,7 ml, 231 mmol) se calentó a 70 °C durante 8 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se concentró para proporcionar hidrocloreto de (2R)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido pegajoso de color pardo (5,47 g, 97%). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,38 (d, $J = 6,59$ Hz, 3H), 2,82 (dd, $J = 16,85, 7,69$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 16,85, 8,06$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,09-4,26 (m, 1H),

35

7,39 (s, 1H), 7,60 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 209,00.

Etapa C/Intermedio B274:

N,N-dimetil-2-[(2*R*)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]-2-oxoetanamina

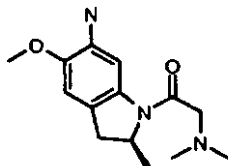


- 5 Una suspensión a 0 °C de hidrocloreuro de (2*R*)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol (4,55 g, 18,60 mmol) y K₂CO₃ (10,28 g, 74,4 mmol) en THF (200 ml) se trató con cloruro de bromoacetilo (3,10 ml, 37,2 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Se añadió una solución 2 M de Me₂NH en THF (55,8 ml, 112 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La suspensión espesa resultante se filtró y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
- 10 usando MeOH a 1-10% (contenía NH₃ a 0,2%)/CH₂Cl₂ para obtener *N,N*-dimetil-2-[(2*R*)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]-2-oxoetanamina en forma de un sólido de color naranja (2,92 g, 54%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (d, *J* = 6,04 Hz, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,75 (d, *J* = 17,03 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 14,83 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 14,65 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,77-4,92 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 294,01.

Etapa D/Intermedio B271: (2*R*)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-amina

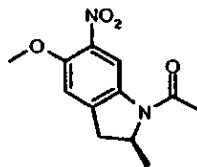
- 15 Se puso paladio a 10% sobre carbono (0,25 g, 8,52 mmol) en una atm. N₂. Se añadió MeOH (10 ml), seguido de una solución de *N,N*-dimetil-2-[(2*R*)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]-2-oxoetanamina (2,92 g, 9,96 mmol) en MeOH (190 ml). La suspensión se purgó con N₂, después se puso en una atmósfera de H₂ mediante un globo de goma y se mantuvo a ta durante 2 días. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se recogió sobre Et₂O y se concentró de nuevo para obtener (2*R*)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-amina en forma de un sólido de color beige (2,43 g, 93%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, *J* = 5,86 Hz, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,44 (d, *J* = 14,83 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 14,28 Hz, 1H), 3,10-3,27 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 14,28 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,52-4,77 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 264,23.
- 20

Intermedio B275 (2*S*)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-amina



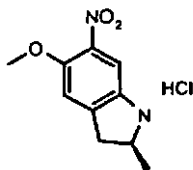
25

Etapa A/Intermedio B276: (2*S*)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol



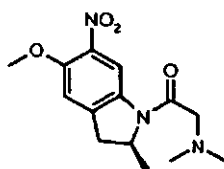
- A 0 °C, se trató en porciones una solución de color naranja de (2*S*)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol (5,19 g, 25,3 mmol) en TFA (30 ml) con NaNO₂ (1,745 g, 25,3 mmol). Después de 2 h, se añadió más NaNO₂ (800 mg, 11,6 mmol). Después de 1 h, la mezcla resultante se vertió en agua (450 ml). La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua. Los sólidos se disolvieron en CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar (2*S*)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol en forma de un sólido de color verde (5,73 g, 91%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (d, *J* = 6,23 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,76 (d, *J* = 17,21 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 17,03, 8,97 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,58-4,78 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 251,02.
- 30
- 35

Etapa B/Intermedio B277: hidrogeno cloruro de (2S)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



Una suspensión de (2S)-1-acetil-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (5,7 g, 22,78 mmol) en MeOH (50 ml) y una solución 4 N de HCl en dioxano (56,9 ml, 228 mmol) se calentó a 70 °C durante 10 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se concentró para proporcionar hidrógenocloruro de (2S)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido de color beige (5,55 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (d, *J* = 6,41 Hz, 3H), 2,84 (dd, *J* = 16,94, 7,60 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 16,85, 8,06 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,12-4,27 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,66 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 209,00.

Etapa C/Intermedio B278: *N,N*-dimetil-2-[(2S)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina

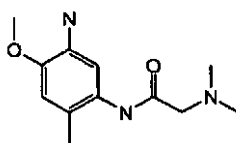


Una suspensión de hidrógenocloruro de (2S)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,43 g, 18,11 mmol) y K₂CO₃ (10,01 g, 72,4 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C, se trató con cloruro de bromoacetilo (3,02 ml, 36,2 mmol). Después de 2 h, la mezcla resultante se dejó calentar a ta. Se añadió una solución 2 M de Me₂NH en THF (54,3 ml, 109 mmol). Después de 18 h, la suspensión espesa resultante se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (que contenía NH₃ a 0,2%)/CH₂Cl₂. El producto oleoso y espumoso se siguió usando CH₂Cl₂ y hexanos, CH₂Cl₂ y Et₂O, después Et₂O para obtener *N,N*-dimetil-2-[(2S)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina en forma de un sólido de color naranja (2,50 g, 47%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J* = 6,04 Hz, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,75 (d, *J* = 17,21 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 14,65 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 14,65 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,75-4,92 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 293,88.

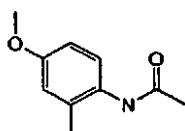
Etapa D/Intermedio B275: (2S)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina

Se puso paladio a 10% sobre carbono (0,25 g, 8,52 mmol) en una atm. de N₂. Se añadió MeOH (10 ml), seguido de una solución de *N,N*-dimetil-2-[(2S)-2-metil-5-(metiloxi)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetanamina (2,50 g, 8,52 mmol) en MeOH (190 ml). La suspensión se purgó con N₂, después se puso en una atm. de H₂ mediante un globo de goma y se mantuvo a ta durante 2 días. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se recogió sobre Et₂O y se concentró de nuevo para obtener (2S)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina en forma de un sólido de color beige (2,10 g, 94%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (d, *J* = 5,68 Hz, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,44 (d, *J* = 15,02 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 14,28 Hz, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 14,28 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,54-4,76 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 264,20.

Intermedio B279 N1-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida

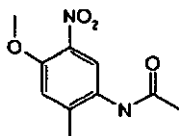


Etapa A/Intermedio B280: *N*-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]acetamida



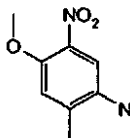
2-metil-4-(metiloxi)anilina (5 ml, 39 mmol) se disolvió en ácido acético (40 ml) y anhídrido acético (3,7 ml, 39 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se calentó a 60 °C. Después de 30 min, la mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió hasta que la solución tuvo pH 8. Después, los extractos orgánicos se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar *N*-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]acetamida (6,37 g, 35,5 mmol) en forma de un sólido espumoso de color rosa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,95 - 2,06 (m, 3H) 2,14 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 6,70 (dd, *J* = 8,71, 2,84 Hz, 1H) 6,77 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H) 7,18 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H) 9,16 (s, 1H)

Etapa B/Intermedio B281: *N*-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]acetamida



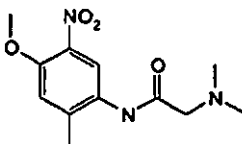
Se disolvió *N*-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]acetamida (1,95 g, 10,88 mmol) en TFA (20 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente nitrato potásico (1,210 g, 11,97 mmol). La reacción se controló por tlc y se desactivó vertiéndola en hielo y diluyendo con EtOAc. Se añadió una solución de bicarbonato sódico saturado hasta que la solución tuvo un pH neutro. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. Los esfuerzos para disolver el sólido en acetato de etilo dieron como resultado en suspensión que se dejó reposar durante varias horas. Se añadieron hexanos y los sólidos se filtraron para proporcionar *N*-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]acetamida (1,13 g, 5,04 mmol) en forma de un sólido esponjoso de color amarillo. El filtrado se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar *N*-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]acetamida (1,02 g, 4,55 mmol) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,00 - 2,11 (m, 3H) 2,29 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 7,24 (s, 1H) 7,99 (s, 1H) 9,42 (s, 1H)

Etapa C/Intermedio B282: sal HCl de 2-metil-4-(metiloxi)-5-nitroanilina



Una suspensión de *N*-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]acetamida (1 g, 4,46 mmol) en metanol (20 ml) y HCl 4 M en dioxano (8,92 ml, 35,7 mmol) se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y los sólidos se filtraron y se lavaron con metanol frío para proporcionar sal HCl de 2-metil-4-(metiloxi)-5-nitroanilina (0,516 g, 2,36 mmol) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,38 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 7,31 (s, 1H) 7,87 (s, 1H) 9,39 (s a, 2H)

Etapa D/Intermedio B283: *N*², *N*²-dimetil-*N*¹-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]glicinamida



Una mezcla de sal HCl de 2-metil-4-(metiloxi)-5-nitroanilina (500 mg, 2,287 mmol) y Base de Hunig (1,198 ml, 6,86 mmol) se agitó en THF (20 ml). Se añadió cloruro de bromoacetilo (0,211 ml, 2,52 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 40 min. Los análisis por CLEM indicaron la conversión completa en el bromuro de acetilo, por lo que se añadió una solución 2 M de dimetilamina en THF (4,6 ml, 9,15 mmol) y se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de salmuera. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]glicinamida (0,642 mg, 2,4 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ =268.

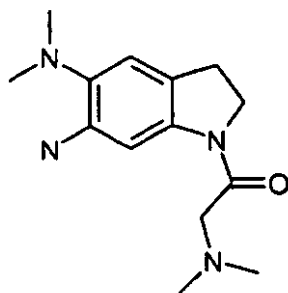
Etapa E/Intermedio B279: *N*1-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-*N*2,*N*2-dimetilglicinamida

Se suspendió *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-[2-metil-4-(metiloxi)-5-nitrofenil]glicinamida (0,642 mg, 2,4 mmol) en metanol (20 ml) y se añadió Pd/C (65 mg). El recipiente de reacción se sometió a 60 psi de H₂ en un aparato Fisher Porter. Después

de agitar durante una noche, la reacción no estaba completa, por lo que se añadió más Pd (de un frasco nuevo) y el recipiente se sometió de nuevo a 60 psi de H₂ en un aparato Fisher Porter durante 18 h más. Se retiró Pd/C de la reacción filtrando a través de una capa de Celite y lavando con MeOH. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar N1-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida (435 mg, 1,83 mmol) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,05 (s, 3H) 2,30 (s, 6 H) 3,00 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,54 (s, 2H) 6,62 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 8,97 (s, 1H).

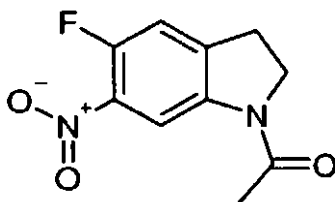
Intermedio B280

1-[(dimetilamino)acetil]-N⁵,N⁶-dimetil-2,3-dihidro-1H-indole-5,6-diamina



10

Etapa A/Intermedio B281: 1-acetil-5-fluoro-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



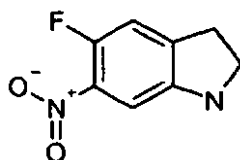
15

20

25

A una solución de 5-fluoro-1H-indol (5,0 g, 37 mmol) en ácido acético (300 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (2,79 g, 44 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, la reacción se concentró a presión reducida, se redisolvieron en acetato de etilo (300 ml) y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se filtró a través de un lecho de Celite, se evaporó y se puso a alto vacío durante una hora antes de la siguiente etapa sintética. Después, el material en bruto se disolvió en ácido acético (100 ml), seguido de la adición de anhídrido acético (3,5 ml, 37 mmol). Después de calentar a 60 °C durante una hora, la reacción se vertió en hielo, se agitó durante una hora, el sólido se retiró por filtración al vacío, se aclaró con agua y se dejó secar durante una noche a vacío doméstico. A continuación, a una solución del 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (500 mg, 2,79 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) a 0 °C se le añadió ácido nítrico (0,196 ml, 3,07 mmol) mediante adición lenta gota a gota. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la reacción se interrumpió vertiéndola en agua enfriada con hielo. Los sólidos se retiraron por filtración al vacío, se redisolvieron en diclorometano (50 ml), se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por CL (acetato de etilo de 25% a 75%/hexanos). El punto de menor R_f se aisló y se determinó que la estructura era el regioisómero deseado por caracterización IR. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (s, 3H) 3,25 (t, J = 8,63 Hz, 2H) 4,18 (t, J = 8,53 Hz, 2H) 7,50 (d, J = 11,24 Hz, 1H) 8,64 (d, J = 7,22 Hz, 1H).

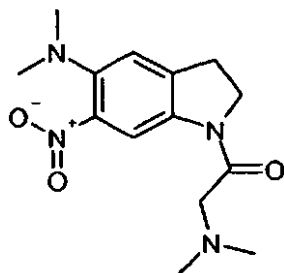
Etapa B/Intermedio B282: 5-fluoro-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol



30

Una solución de 1-acetil-5-fluoro-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,22 g, 5,44 mmol) y HCl a 4,0 M/dioxano (6,80 ml, 27,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (100 ml) se calentó durante una noche a 50 °C. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (200 ml), se retiró el disolvente, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml), la fase orgánica se adsorbió a gel de sílice y se purificó por CL (acetato de etilo a 20-75%/hexanos) para proporcionar la indolina (0,9 g, 91%). IEN-EM (M+H)⁺ = 183.

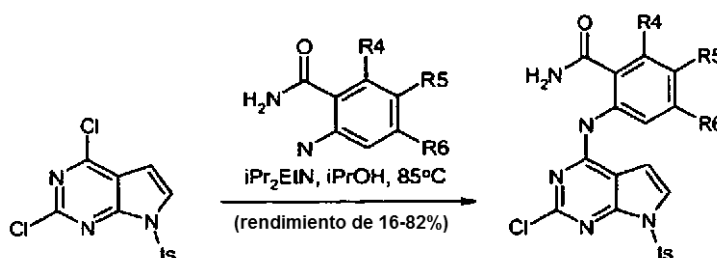
Etapa C/Intermedio B283: 1-[(dimetilamino)acetil]-N, N-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina



- 5 A una solución de 5-fluoro-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,9 g, 4,94 mmol) y carbonato potásico (2,049 g, 14,82 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió cloruro de bromoacetilo (0,414 ml, 4,94 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. A esta reacción se le añadió dimetilamina 2,0 M en THF (7,41 ml, 14,82 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a ta. El disolvente se eliminó, se añadió agua (200 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml), las fases orgánicas se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por CL (DCM a MeOH a 10%/DCM) para dar el compuesto del título (1 g, 69%). IEN-EM (M+H)⁺ = 293.

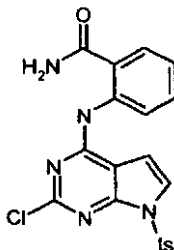
Etapa D/Intermedio B280: 1-[(dimetilamino)acetil]-N^δ, N^δ-dimetil-2,3-dihidro-1H- indolo-5,6-diamina

- 10 A una solución desgasificada con N₂ de 1-[(dimetilamino)acetil]-N,N-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina (1,00 g, 3,42 mmol) y Pd a 10%/C (3,64 g, 3,42 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió H₂ y la reacción se agitó a ta durante una noche en el Fisher Porter a 50 psi. La reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con metanol (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se sometió a alto vacío antes de la siguiente reacción para dar el compuesto del título (0,9 g, 100%). IEN-EM (M+H)⁺ = 263.
- 15 **Protocolo General II: Desplazamiento de 4-cloro de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina**



- 20 Una mezcla de la 2-amino carboxamida (1-3 equiv.), 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv.) (disponible en el mercado de CiventChem, Cary, NC) y diisopropiletilamina (5 equiv.) en 2-propanol se calentó a reflujo hasta que se formó un precipitado espeso de color blanco (1-7 días). Después de refrigeración a temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico para proporcionar 4-anilino-pirrololpirimidinas analíticamente puras en forma de sólidos de color blanco.

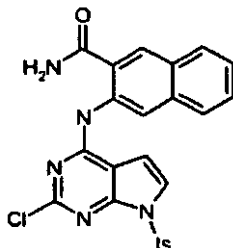
Intermedio C1: 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 25 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,91 g) y 2-aminobenzamida (11,8 g), 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se aisló en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, Rendimiento de 70%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,67 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 7,59, 1,10 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,57 (td, J = 7,87, 1,46 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 8,69, 1,97 Hz, 2H), 8,30

(s, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,33, 1,01$ Hz, 1H), 12,32 (s, 1H).

Intermedio C2: 3-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-2-naftalencarboxamida

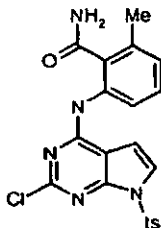


5 Usando el Protocolo General II (pero usando metanol en lugar de dimetiléter) y partiendo de 2,4-

dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,5 g, 13,2 mmol) y 3-amino-2-naftalencarboxamida (3,00 g, 8,8 mmol), 3-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-2-naftalencarboxamida se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,56 g, Rendimiento de 59%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3H), 6,69 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 3H), 7,58 (t, $J = 7,51$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 8,40 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

10

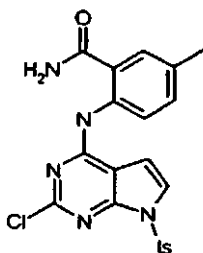
Intermedio C3: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-metil-benzamida



Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (2,79 g, 8,2 mmol) y 2-amino-6-metilbenzamida (0,830 g, 5,46 mmol), 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-metilbenzamida se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,960 g, rendimiento de 38%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 4 H), 7,56 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,43$ Hz, 2H).

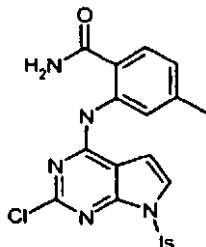
15

Intermedio C4: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-5-metilbenzamida

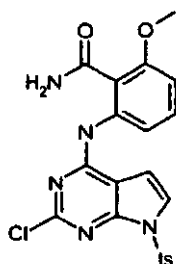


Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (3,00 g, 8,8 mmol) y 2-amino-5-metilbenzamida (3,30 g, 22,0 mmol), se aisló 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-5-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (3,30 g, Rendimiento de 82%); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,64 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,60, 1,65$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,05$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,97 (dt, $J = 8,69, 1,97$ Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 12,02 (s, 1H).

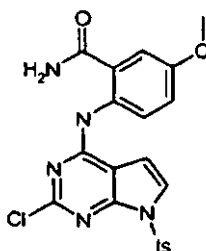
25

Intermedio C5: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilbenzamida

5 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 8,8 mmol) y 2-amino-4-metilbenzamida (2,0 g, 13,2 mmol), se aisló 2-({2-cloro-7-[(4 metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (2,8' g, Rendimiento de 70%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 6,65 (d, J = 3,84 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H) 7,47 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H) 8,33 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

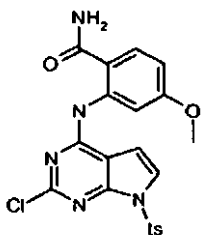
10 Intermedio C6: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-(metiloxi)benzamida

15 Usando Protocolo General II con 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 8,8 mmol) y 2-amino-6-(metiloxi)benzamida (3,10 g, 18,7 mmol), se aisló 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (1,15 g, Rendimiento de 28%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 4 H), 7,63 (d, J = 4,03 Hz, 3H), 7,94 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 10,98 (s, 1H).

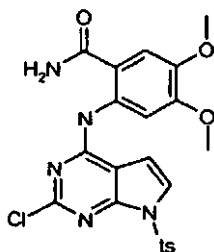
Intermedio C7: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(metiloxi)benzamida

20 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,64 g, 4,82 mmol) y 2-amino-5-(metiloxi)benzamida (1,0 g, 6,00 mmol), se aisló 2-({2-cloro-7-[(4 metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (1,83 g, Rendimiento de 81%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,97, 2,93 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 4,03 Hz, 2H), 7,96 (ddd, J = 8,60, 2,01, 1,83 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

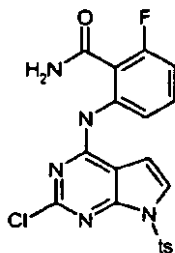
25

Intermedio C8: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4-(metiloxi)benzamida

5 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 11,7 mmol) y 2-amino-4-(metiloxi)benzamida (4,5 g, 26,8 mmol), se aisló 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4-(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color amarillo (0,158 g, rendimiento de 29%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3H), 4,28 (s, 3H), 6,62 (t, J = 3,48 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 6,00, 2,88, 2,66 Hz, 1H), 7,41 -7,46 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (t, J = 3,48 Hz, 1H), 7,81 -7,87 (m, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,32 (t, J = 2,66 Hz, 1H), 13,13 (s, 1H).

10 Intermedio C9: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4,5-bis(metiloxi)benzamida

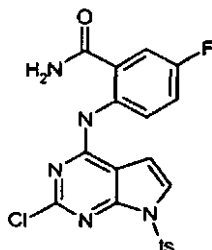
15 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (3,0 g, 8,8 mmol) y 2-amino-4,5-bis(metiloxi)benzamida (3,7 g, 18,9 mmol), se aisló 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4,5-bis(metiloxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (2,75 g, Rendimiento de 62%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,60 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 12,70 (s, 1H).

Intermedio C10: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida

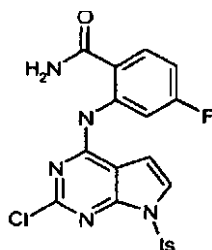
20 Una mezcla de 2-amino-6-fluorobenzamida (10 g, 64,9 mmol, Piedmont or Ryan Scientific) y 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (17,7 g, 51,7 mmol) se recogió en trifluoroetanol (400 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml, 260 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se calentó a 80 °C. Después de calentar durante 30 minutos se obtuvo una solución de color pardo claro, que se calentó a 80 °C durante 18 h, después a la temperatura de reflujo durante 6 h más. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se filtró. El filtrado se concentró a un volumen de 200 ml, se calentó a 80 °C durante 20 h, se enfrió a 0 °C y después se filtró. Los dos cultivos de sólidos se combinaron, se recogieron en isopropanol (150 ml), se calentaron a la temperatura de reflujo durante 4 h, después se filtraron para dar 13 g (55%) de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,71 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 7,45 - 7,48 (m, 2H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 2H), 10,47 (s, 1H).

25

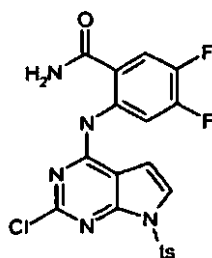
30

Intermedio C11: 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida

5 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (3,0 g, 8,8 mmol) y 2-amino-5-fluorobenzamida (4,0 g, 26 mmol), se aisló 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (3,05 g, Rendimiento de 76%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,68 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,65 (dd, *J* = 9,51, 3,11 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,84 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,97 (dt, *J* = 8,65, 1,90 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 9,15, 5,12 Hz, 1H), 11,81 (s, 1H).

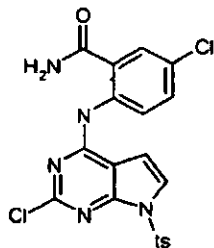
Intermedio C12: 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida

10 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 8,8 mmol) y 2-amino-4-fluorobenzamida (3,50 g, 23 mmol) , 2-((2-cloro-7- [(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,75 g, Rendimiento de 43%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,67 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,23 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 11,89, 2,74 Hz, 1H), 12,95 (s, 1H).

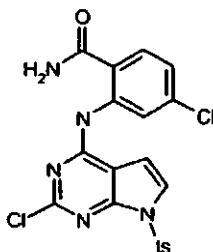
Intermedio C13: 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)- 4,5-difluorobenzamida

20 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (3,0 g, 8,8 mmol) y 2-amino-4,5-difluorobenzamida (4,15 g, 23,9 mmol), 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, Rendimiento de 43%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (s, 3H), 6,67 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 4 H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 13,55, 7,69 Hz, 1H), 12,50 (s, 1H).

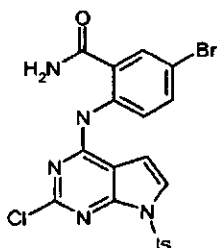
25

Intermedio C14: 5-cloro-2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida

5 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,5 g, 7,3 mmol) y 2-amino-5-clorobenzamida (3,73 g, 22 mmol), 5-cloro-2-({2-cloro-7- [(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida se aisló en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, Rendimiento de 57%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,70 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,23 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 8,87, 2,47 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,84 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,38 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 12,14 (s, 1H).

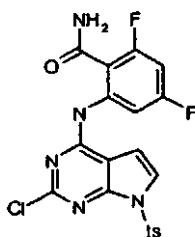
Intermedio C15: 4-cloro-2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida

10 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (3,0 g, 8,8 mmol) y 2-amino-4-clorobenzamida (3,0 g, 17,6 mmol), 4-cloro-2-({2-cloro-7- [(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,650 g, Rendimiento de 16%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,68 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,51, 2,10 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,23 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H).

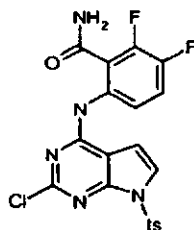
Intermedio C16: 5-bromo-2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il} amino)benzamida

20 Usando el Protocolo General II y partiendo de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 11,7 mmol) y 2-amino-5-bromobenzamida (7,6 g, 35,2 mmol), 5-bromo-2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida se aisló en forma de un sólido de color amarillo (2,1 g, Rendimiento de 35%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,70 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).

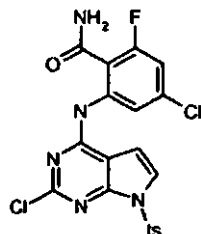
25

Intermedio C17: 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4,6-

5 A una solución de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (5,9 g, 17,21 mmol) y 2-amino-4,6-difluorobenzamida (2,96 g, 17,21 mmol) en trifluoroetanol (100 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml, 51,6 mmol) y la solución resultante se calentó a 75 °C en un condensador de reflujo refrigerado por agua. Después de agitar durante una noche, el análisis CLEM indicó que aún quedaban materiales de partida, por lo que se añadió una alícuota adicional de ácido trifluoroacético (5 ml) y se continuó calentando durante 24 horas más. La reacción se enfrió y se recogió por filtración 2-({2-cloro-7-[(4- metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4,6-difluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (1,91 g, rendimiento de 23%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,75 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J=11,09, 8,89, 2,38 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 11,00 Hz, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

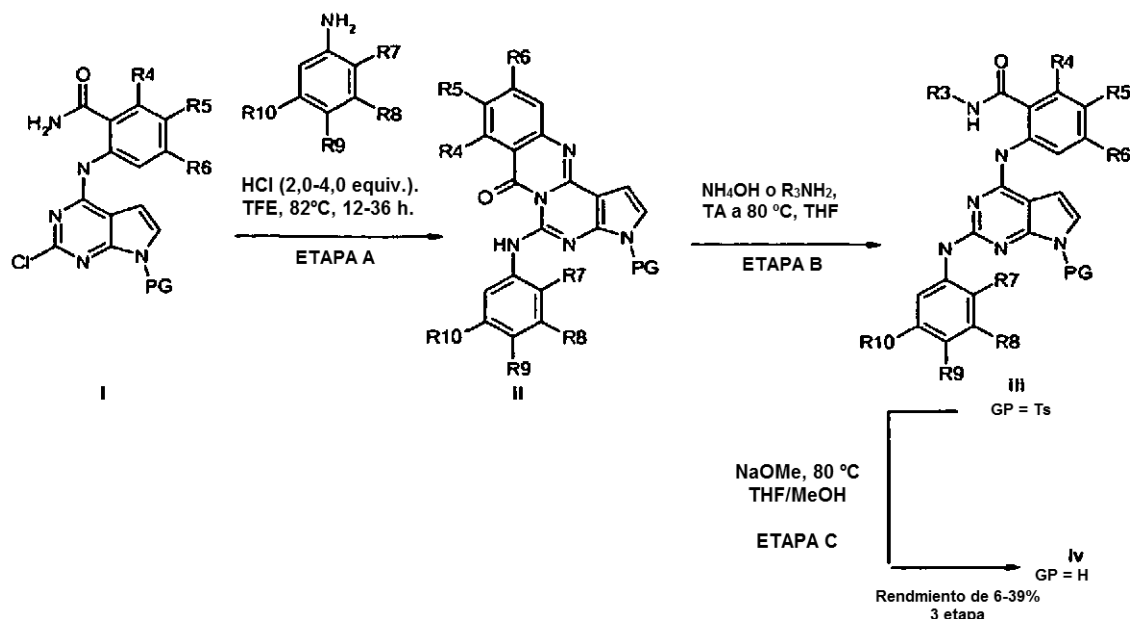
Intermedio C18: 6-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-2,3-difluorobenzamida

15 En un matraz a presión, se añadieron 6-amino-2,3-difluorobenzamida (0,700 g, 4,07 mmol), 2,4-dicloro-7- [(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,4 g, 4,07 mmol), trifluoroetanol (30 ml) y ácido trifluoroacético (1,6 ml, 20,4 mmol). La solución transparente resultante se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, todos los precipitados se recogieron para proporcionar 6-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-2,3-difluorobenzamida analíticamente pura en forma de un sólido de color blanco (1,07 g, rendimiento de 55%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,41 -7,48 (m, 3H), 7,49 - 7,60 (m, 1H), 7,64 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,43 Hz, 3H), 10,13 (s, 1H).

Intermedio C19: 4-cloro-2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida

25 En un matraz a presión se añadieron 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzamida (1,0 g, 5,32 mmol), 2,4-dicloro-7- [(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,64 g, 4,84 mmol), trifluoroetanol (40 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24,2 mmol). La solución transparente resultante se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, todos los precipitados se recogieron para proporcionar 4-cloro-2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida analíticamente puro (0,785 g, rendimiento de 33%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (s, 3H), 6,76 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,89, 1,83 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 3H), 10,73 (s, 1H).

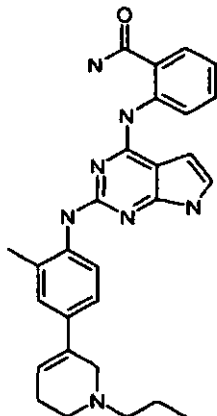
Protocolo General III: Síntesis de 2,4-bisanilino-pirrolopirimidinas



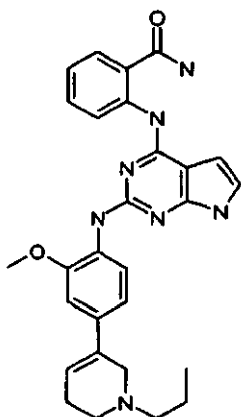
5 Etapa A: A una suspensión de la 2-cloro-4-anilino-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (i, Intermedios C1-C19, 300 mg-6 g) en trifluoroetanol (7-300 ml) se le añadieron una anilina (1,25-1,75 equiv., Intermedios B1-B124), ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxano (4 equiv.) y yoduro potásico catalítico (<10 mg). La suspensión resultante se agitó a -85 °C en un vial a presión hasta que todos los sólidos se habían disuelto por completo 12-36 h). La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado, para ajustar la fase acuosa a pH >10. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar las 3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-(fenilamino)pirrolo[2',3': 4,5]pirimidido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-onas correspondientes (ii).

15 Etapa B: El tetracíclico ii se suspendió en tetrahydrofurano (12-20 ml) y se añadió hidróxido de amonio acuoso a 27% (50 ml) u otra amina primaria (es decir 4-fluorobencilamina, 2-15 equiv.). La solución resultante se calentó a -80 °C en un recipiente a presión hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto (1-10 h.) Después de enfriar a temperatura ambiente, el recipiente se abrió cuidadosamente y la fase orgánica se secó con sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio iii adecuadamente puro.

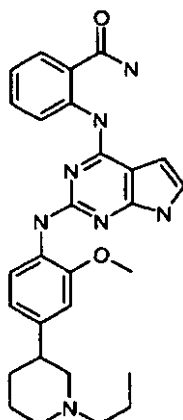
20 Etapa C: Estos sólidos (iii) se disolvieron en una mezcla 1:1 de tetrahydrofurano y metanol, y se añadió metóxido sódico sólido. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente (u 80 °C en un recipiente a presión) hasta que se juzgó que todos los materiales de partida se habían consumido por cromatografía de capa fina. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadieron bicarbonato sódico saturado (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con hidróxido sódico 2,0 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SiO₂ de 80 g, MeOH de 0% a 10%/CH₂Cl₂ con 0,2% añadido de NH₃) para proporcionar las bisanilino-pirrolopirimidinas finales (rendimiento de 6-39%, 3 etapas, Ejemplos 1-115) en forma de sólidos de color amarillo o blanco.

Ejemplo 1:**2-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

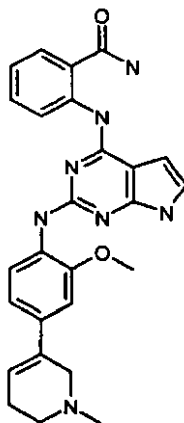
- 5 De acuerdo con el Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,25 g, 51 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,26 g, 1,14 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,056 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,46 - 1,63 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 5 H), 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,50 - 2,59 (m, 2H), 3,21 - 3,40 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,22 (dd, J = 3,2, 1,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,99 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H), 12,01 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 482.

Ejemplo 2:**2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

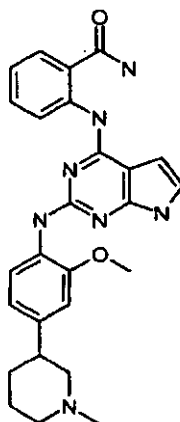
- De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (3,0 g, 6,8 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (1,84 g, 7,48 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (2,53 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,51 - 1,60 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 3,23 - 3,29 (m, J = 2,0, 1,3, 1,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,11 - 6,16 (m, 1H), 6,28 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,00 - 7,05 (m, 3H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,30 - 8,34 (m, 1H), 8,92 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,00 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 498.

Ejemplo 3:**2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

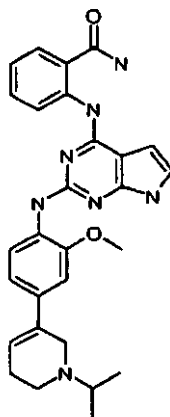
De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,350 g, 0,79 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y [2-2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)anilina (0,21 g, 0,87 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,054 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,80 - 0,87 (m, 3H), 1,39 - 1,50 (m, 3H), 1,52 - 1,62 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,79 - 1,84 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 2,20 - 2,29 (m, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 2,82 - 2,91 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,27 (dd, *J* = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,35 - 11,42 (m, 1H), 11,97 - 12,05 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 500.

Ejemplo 4:**2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,5 g, 1,13 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,27 g, 1,25 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,075 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,44 - 2,47 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,09 - 6,16 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,99 - 7,07 (m, 3H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 11,41 (s, 1H), 11,99 (s, 1H); IEN-EM (M-H)⁺ = 468.

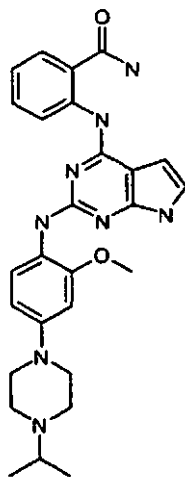
Ejemplo 5:**2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1 -metil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,5 g, 1,13 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)anilina (0,27 g, 1,24 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,114 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,36 - 1,47 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,70 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 2,76 - 2,87 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,24 - 6,32 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,95 - 6,99 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,33 (m, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,98 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 472.

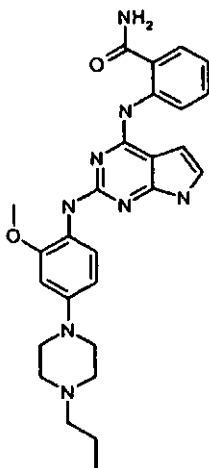
Ejemplo 6:**2-[(2-[(4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[(4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,083 g, 0,167 mmol) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,25 g, 0,57 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)anilina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,17 - 2,27 (m, 2H), 2,50 - 2,57 (m, 2H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 3,31 - 3,38 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,09 (s, 1H), 6,24 - 6,30 (m, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 3H), 7,48 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 2H), 8,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,39 (s, 1H), 11,98 (s, 1H); IEN-EM (M+)⁺ = 498.

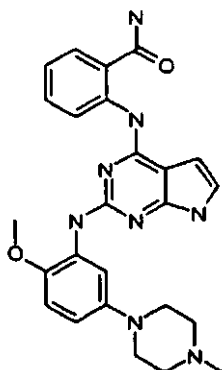
25

Ejemplo 7:**2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

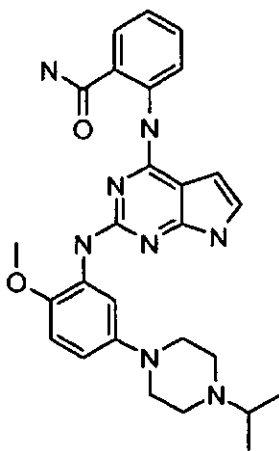
De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[[4-(metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,5 g, 1,13 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,31 g, 1,25 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,123 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 2,57 (s, 4 H), 2,66 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,09 (s, 4 H), 3,80 (s, 3H), 6,23 (s, 1H), 6,45 - 6,49 (m, 1H), 6,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 -6,94 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 11,94 - 11,97 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 501.

Ejemplo 8:**2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

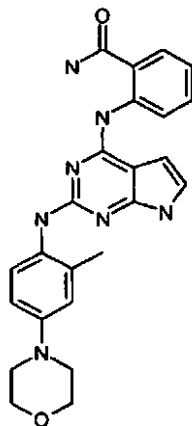
De acuerdo con Protocolo General III, 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,106 g, rendimiento de 31%) se preparó a partir de 2-[[2-cloro-7-[[4-(metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,300 g, 0,68 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina (0,250 g, 1,02 mmol); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,85 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,49 (s, 4 H), 3,08 (s, 4 H), 3,79 (s, 3H), 6,22 (dd, J = 3,39, 1,74 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,39, 2,29 Hz, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H), 11,94 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 501.

Ejemplo 9:**2-[(2-[[2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

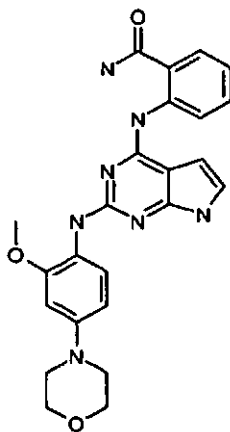
De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,23 g, 0,52 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-5-(4-metil-1-piperazinil)anilina (0,15 g, 0,68 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,112 g): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (s, 3H) 2,39 - 2,48 (m, 4 H) 3,78 (s, 3H) 6,26-6,28 (m, 1H) 6,45 (dd, J = 8,79, 2,75 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 6,95 - 7,03 (m, 2H) 7,42 - 7,50 (m, 2H) 7,72 (s, 1H) 7,80 (m, 1H) 8,12 (m, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,90 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 11,38 (s, 1H) 12,01 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 473.

Ejemplo 10:**2-[(2-[[5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

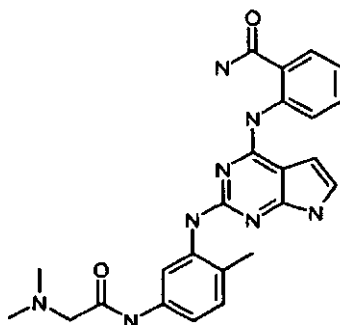
De acuerdo con Protocolo General III, 2-[(2-[[5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,20 g, 0,8 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo-verde (0,099 g, 43% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 - 1,04 (m, 6 H) 2,55 (s, 4 H) 2,64 (s, 1H) 3,00 (s, 4 H) 3,78 (s, 3H) 6,27 (m, 1H) 6,44 (m, 1H) 6,84 (d, J = 8,97 Hz, 1H) 6,97 - 7,02 (m, 2H) 7,45 (s, 1H) 7,46 - 7,51 (m, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,81 (m, 1H) 8,14 (d, J = 2,56 Hz, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,91 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 11,38 (s, 1H) 12,02 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 501.

Ejemplo 11:**2-[(2-[[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

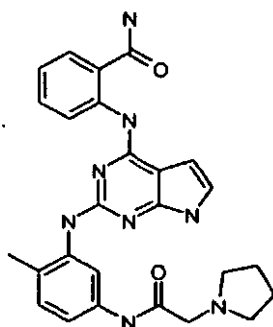
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,300 g, 0,680 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-metil-4-(4-morfolinil)anilina (0,144 g, 0,750 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,110 g, Rendimiento de 37%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,17 (s, 3H), 3,02 - 3,12 (m, 4 H), 3,70 - 3,79 (m, 4 H), 6,19 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,23 Hz, 1H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 11,14 (s, 1H), 11,98 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 444. Tiempo de retención 1,77 minutos.

Ejemplo 12:**2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida.**

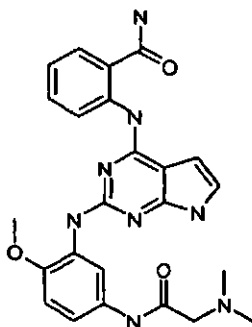
15 De acuerdo con Protocolo General III, 2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida se preparó a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,378 g, 0,86 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)anilina (0,220 g, 0,902 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,130 g, Rendimiento de 33%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 3,06 - 3,11 (m, 4 H), 3,72 - 3,77 (m, 4 H), 3,82 (s, 3H), 6,24 (dd, *J* = 3,48, 1,83 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,78, 2,56 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 3,38, 2,29 Hz, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,41 -7,47 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,96, 1,37 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 11,97 (s, 1H). IEN-EM (M+H) 460. Tiempo de retención 1,75 minutos.

Ejemplo 13:**2-[[2-((5-((N,N-dimetilglicil)amino)-2-metilfenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

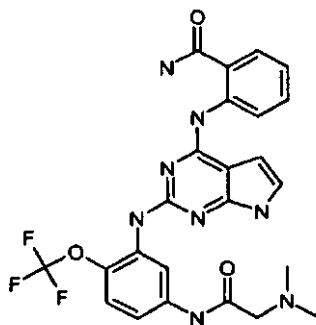
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-((5-((N,N-dimetilglicil)amino)-2-metilfenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida (0,300 g, 0,680 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*'-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,176 g, 0,850 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,121 g, Rendimiento de 39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,22 (s, 6 H), 3,00 (s, 2H), 6,22 (dd, *J* = 3,38, 1,92 Hz, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,14, 1,92 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,05, 1,28 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 12,04 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 459. Tiempo de retención 1,19 minutos.

Ejemplo 14:**2-[[2-((2-metil-5-[(1-pirrolidinilacetil)amino]fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

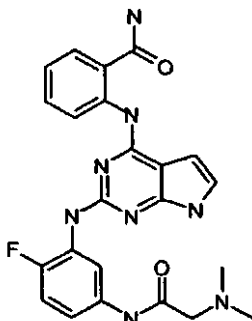
15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-((2-metil-5-[(1-pirrolidinilacetil)amino]fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida (0,300 g, 0,68 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*-(3-amino-4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)acetamida (0,20 g, 1,02 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,112 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1,66-1,67 (m, 4H) 2,15 (s, 3H) 2,52 (m, 4H) 3,16 (s, 2H) 6,20-6,22 (m, 1H) 6,88-6,92 (m, 2H) 7,10 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,20-7,25 (m, 1H) 7,35-7,37 (m, 1H) 7,67 - 7,70 (m, 2H) 7,75-7,77 (m, 1H) 8,14 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,88 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 9,54 (s, 1H) 11,19 (s, 1H) 12,02 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 485.

Ejemplo 15:**2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,30 g, 0,68 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,23 g, 1,02 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,115 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 6H) 2,99 (s, 2H) 3,80 (s, 3H) 6,26-6,27 (m, 1H) 6,92-6,94 (m, 1H) 6,95 - 7,01 (m, 2H) 7,31-7,34 (m, 1H) 7,37 - 7,43 (m, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,80 (dd, *J* = 7,87, 1,10 Hz, 1H) 8,16-8,17 (m, 1H) 8,26 (s, 1H) 8,90 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 9,39 (s, 1H) 11,31 (s, 1H) 12,03 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 475.

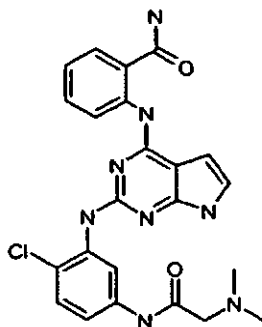
Ejemplo 16:**2-[[2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,300 g, 0,680 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*¹-[3-amino-4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,180 g, 0,850 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,135 g, Rendimiento de 38%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2,22 (s, 6 H), 3,02 (s, 2H), 6,25 (dd, *J* = 3,48, 1,83 Hz, 1H), 6,91 -6,98 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,88, 2,47 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,87, 1,28 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 12,08 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 529. Tiempo de retención 1,76 minutos.

Ejemplo 17:**2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-fluorofenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida**

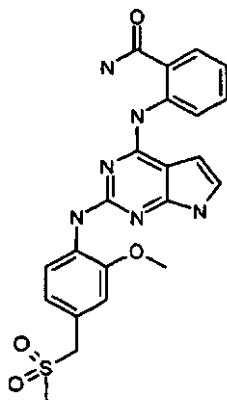
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-fluorofenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino} benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida (0,300 g, 0,68 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*-(3-amino-4-fluorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,22 g, 1,04 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,056 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 3,02 (s, 2H) 5,74 (s, 1H) 6,25-6,26 (m, 1H) 6,91 -6,98 (m, 3H) 7,11 -7,19 (m, 1H) 7,31 (s, 2H) 7,35 - 7,43 (m, 1H) 7,70 - 7,81 (m, 2H) 7,96 (dd, *J* = 7,41, 2,47 Hz, 1H) 9,69 (s, 1H) 11,31 (s, 1H) 12,08 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 463.

10

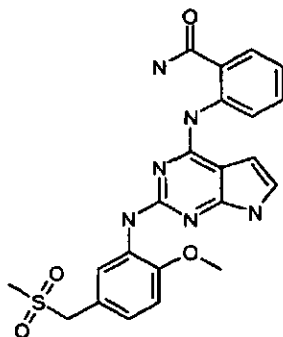
Ejemplo 18:**2-[[2-({2-cloro-5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida**

15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-({2-cloro-5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida (0,30 g, 0,68 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*¹-(3-amino-4-clorofenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,23 g, 1,01 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,114 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 6 H) 3,03 (s, 2H) 6,24-6,26 (m, 1H) 6,91-6,97 (m, 2H) 7,28 (m, 1H) 7,37 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H) 7,47-7,50 (m, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,77-7,79 (m, 1H) 8,07 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H) 8,14 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,85 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H) 9,77 (s, 1H) 11,32 (s, 1H) 12,07 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 479.

20

Ejemplo 19:**2-{[2-({2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonyl)metil]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida**

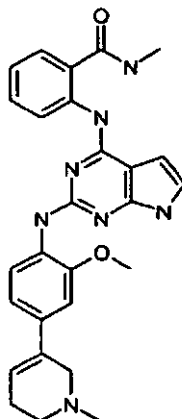
De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-{ [2-({2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonyl)metil]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida (0,250 g, 0,567 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[(metilsulfonyl)metil]anilina (0,146 g, 0,680 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,075 g, Rendimiento de 24%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,94 - 7,06 (m, 4 H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,98 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 467. Tiempo de retención 1,74 minutos.

Ejemplo 20:**2-{[2-({2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-{ [2-({2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)metil] fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}benzamida (0,250 g, 0,567 mmol) , hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)metil]anilina (0,146 g, 0,680 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,051 g, Rendimiento de 16%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 4 H), 7,48 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 8,22 - 8,33 (m, 2H), 8,87 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 11,31 (s, 1H), 11,99 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 467. Tiempo de retención 1,78 minutos.

Ejemplo 21:

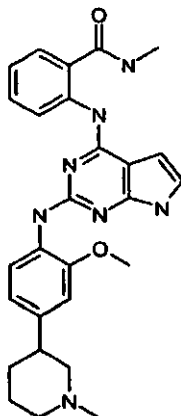
***N*-metil-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó *N*-metil-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (0,50 g, 1,13 mmol), metilamina (0,93 ml, 30 mmol) y 2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,27 g, 1,25 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,099 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,44 - 2,47 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,10 - 6,15 (m, 1H), 6,31 - 6,35 (m, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 6,99 - 7,08 (m, 3H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 8,31 - 8,36 (m, 1H), 8,70 - 8,77 (m, 1H), 8,81 - 8,86 (m, 1H), 11,39 - 11,44 (m, 1H), 11,62 - 11,67 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 484.

Ejemplo 22:

15 ***N*-metil-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

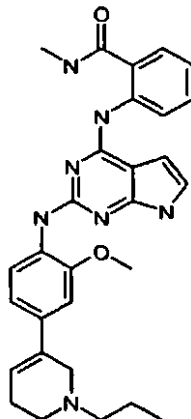


20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó *N*-metil-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida a partir de 2-((2-cloro-7- [(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (0,50 g, 1,13 mmol), metilamina (0,96 ml, 30 mmol), y 2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)anilina (0,27 g, 1,24 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,152 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 2H), 1,76 - 1,84 (m, 3H), 1,86 - 1,91 (m, 1H), 2,18 (s, 3 H), 2,72 - 2,84 (m, 6 H), 3,85 (s, 3H), 6,30 (dd, *J* = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,99 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,63 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 486.

25

Ejemplo 23:

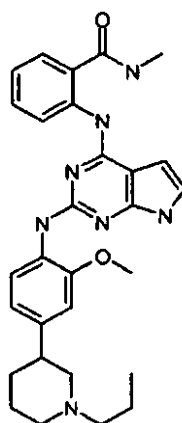
***N*-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó *N*-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metil-fenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,300 g, 0,68 mmol), metilamina (2 ml de una solución 2,0 M en THF, Aldrich) y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,234 g, 0,95 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,065 g, Rendimiento de 19%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-_d₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,33 (dd, *J* = 3,20, 1,74 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 4,21 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 11,42 (s, 1H), 11,65 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 512. Tiempo de retención 1,52 minutos.

Ejemplo 24:

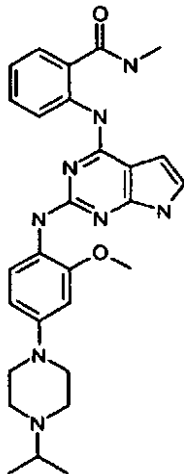
- 15 ***N*-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó *N*-metil-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metil-fenil) sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,35 g, 0,79 mmol), metilamina (30 mmol), y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)anilina (0,21 g, 0,87 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,077 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-_d₆) δ ppm 0,87 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,81 (d, *J* = 4,77 Hz, 4 H), 3,16 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,31 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 8,24 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,65 (s, 1H) con aprox. 70% mol de impureza presente de TsOH. IEN-EM (M+H)⁺ = 514.

Ejemplo 25:

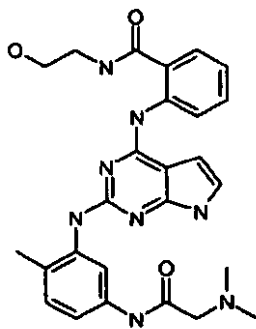
***N*-metil-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



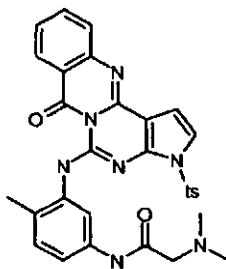
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó *N*-metil-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,25 g, 0,54 mmol), metilamina (30 mmol) y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,150 g, 0,60 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,140 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,58 (s, 4 H), 2,61 -2,70 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,09 (s, 4 H), 3,80 (s, 3H), 6,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,96 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,68 - 8,75 (m, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 11,63 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 515.

Ejemplo 26:

- 15 **2-[[2-[(5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-(2-hidroxietil)benzamida**



Etapa A/Intermedio D1: *N*²,*N*²dimetil-*N*¹-[4-metil-3-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-5-il)amino]fenil]glicinamida



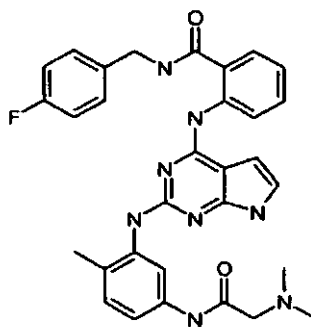
En un recipiente presurizado se añadieron 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (1,0 g, 2,27 mmol), *N*¹-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,590 g, 2,83 mmol), yoduro potásico (< 10 mg) y ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxanos (aprox. 4 ml). La suspensión resultante se agitó hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto por completo (24 h). La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, los volátiles se retiraron a presión reducida y los sólidos se trituraron con éter dietílico para proporcionar *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-[4-metil-3-({3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-5-il}amino)fenil]glicinamida (1,11 g, 18,7 mmol, rendimiento de 82%) de pureza suficiente para su uso en transformaciones posteriores. IEN-EM (M+H) = 596.

- 10 Etapa B: 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida

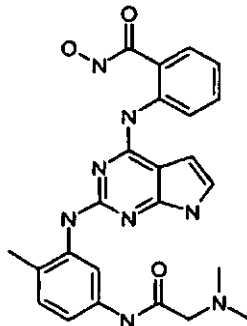
De acuerdo con Protocolo General III (Etapas B y C), 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida se preparó partiendo con *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-[4-metil-3-({3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-5-il}amino)fenil]glicinamida (0,200 g, 0,340 mmol) y etanolamina (0,100 ml, 1,68 mmol) un sólido de color amarillo (0,071 g, Rendimiento de 42%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,21 (s, 6 H), 2,98 (s, 2H), 3,30 - 3,38 (m, 2H), 3,51 (c, *J* = 5,80 Hz, 2H), 4,73 (t, *J* = 5,77 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 3,48, 1,83 Hz, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,15, 1,92 Hz, 1H), 7,69 - 7,72 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,67 (t, *J* = 5,31 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 11,62 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 503. Tiempo de retención 1,21 minutos.

Ejemplo 27:

2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-[(4-fluorofenil)metil] benzamida



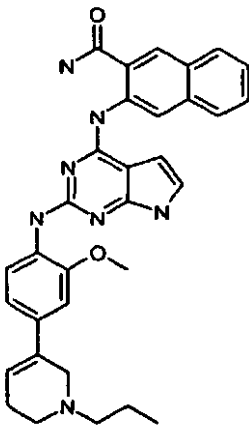
- 25 De una manera análoga a Ejemplo 26, se preparó 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-[(4-fluorofenil)metil] benzamida a partir de *N*²,*N*²-dimetil-*N*¹-[4-metil-3-({3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-5-il}amino)fenil]glicinamida (0,150 g, 0,27 mmol) y se aisló 4-fluorobencilamina (0,5 ml) en forma de un sólido de color amarillo (0,055 g, Rendimiento de 39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,23 (s, 6 H), 3,01 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 6,04 Hz, 2H), 6,21 (dd, *J* = 3,29, 1,83 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 3,20, 2,29 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,05, 0,91 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 9,29 (t, *J* = 6,04 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 11,56 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 567. Tiempo de retención 1,57 minutos.

Ejemplo 28:**2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-hidroxibenzamida**

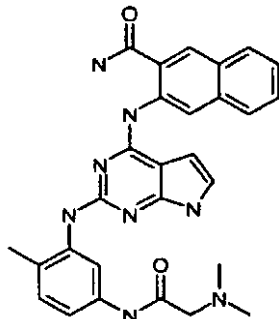
5 De una manera análoga al Ejemplo 26, se preparó 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil) amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-hidroxibenzamida a partir de *N,N*-dimetil-*N*-[4-metil-3-({3-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-5-il)amino)fenil]glicinamida (0,400 g, 0,67 mmol) y hidroxilamina acuosa a 50% (20 ml) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,026 g, Rendimiento de 8%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,21 (s, 6 H), 2,99 (s, 2H), 6,23 (dd, *J* = 3,48, 1,83 Hz, 1H), 6,85 - 6,94 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,33, 2,66 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,24, 1,46 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,27 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 475. Tiempo de retención 110 minutos.

Ejemplo 29:

15 **3-[[2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftalenocarboxamida**



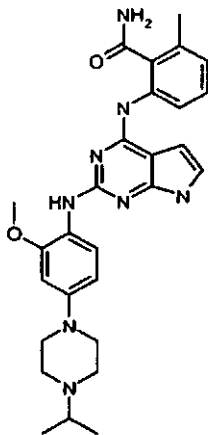
20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 3-[[2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftalenocarboxamida a partir de 3-{{2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino}-2-naftalenocarboxamida (0,300 g, 0,611 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,188 g, 0,764 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,075 g, Rendimiento de 22%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H), 1,55 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,19 (s, 1H), 6,28 - 6,35 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 10,25 Hz, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,16 - 8,23 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 11,67 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 548. Tiempo de retención 1,77 minutos.

Ejemplo 30:**3-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-2-naftalenocarboxamida**

- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 3-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-2-naftalenocarboxamida a partir de 3-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2-naftalenocarboxamida (0,300 g, 0,610 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y *N*¹-(3-amino-4-metilfenil)-*N*,*N*,*N*,*N*-dimetilglicinamida (0,151 g, 0,732 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,057 g, Rendimiento de 18%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,11 (s, 6 H), 2,21 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 6,95 Hz, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,23 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 509. Tiempo de retención 1,63 minutos.

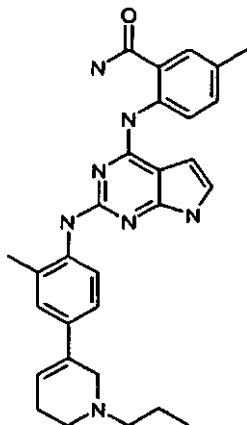
Ejemplo 31:

- 15 **2-metil-6-[[2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-metil-6-[[2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,028 g, Rendimiento de 8%) a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-metilbenzamida (0,300 g, 0,66 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,213 g, 0,857 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,35 (s, 3H), 2,57 (s, 4 H), 2,66 (s, 1H), 3,05 (s, 4 H), 3,80 (s, 3H), 6,15 (dd, *J* = 3,48, 2,02 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,70 - 7,77 (m, *J* = 12,46 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 11,18 (s, 1H). IEN-EM (M+H) = 516.

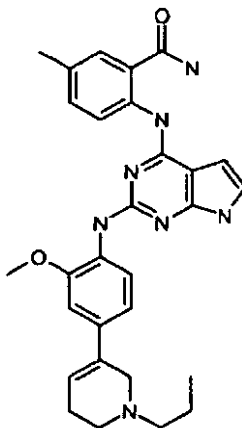
25

Ejemplo 32:**5-metil-2-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

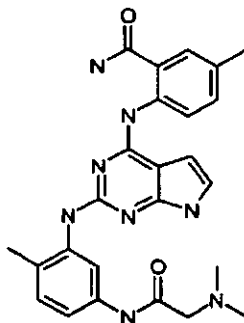
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-metil-2-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilbenzamida (0,300 g, 0,66 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,230 g, 1,00 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,080 g, Rendimiento de 25%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,89 (t, J = 7,41 Hz, 3H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,21 (dd, J = 3,48, 2,01 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,48, 2,38 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,97, 1,65 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,28 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 496. Tiempo de retención 1,38 minutos.

Ejemplo 33:

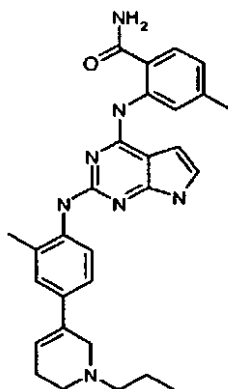
- 15 **5-metil-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



- De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-metil-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilbenzamida (0,25 g, 0,55 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,16 g, 0,66 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,098 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,49 - 1,59 (m, 2H), 2,25 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,39 - 2,44 (m, 2H), 2,50 - 2,54 (m, 2H), 3,26 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,10 - 6,17 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,38 (s, 1H), 11,77 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 512.

Ejemplo 34:**2-[[2-((5-((N,N-dimetilglicil)amino)-2-metilfenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-metilbenzamida**

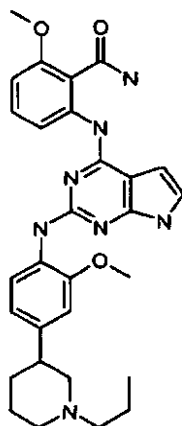
De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-((5-((N,N-dimetilglicil)amino)-2-metilfenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-metilbenzamida a partir de 2-((2-cloro-7-((4-metilfenil)sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-5-metilbenzamida (0,300 g, 0,66 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*'-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,170 g, 0,82 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,019 g, Rendimiento de 6%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,21 (s, 6 H), 2,23 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 11,86 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 473. Tiempo de retención 1,32 minutos.

Ejemplo 35:**4-metil-2-[[2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-metil-2-[[2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,067 g, rendimiento de 21%) a partir de 2-((2-cloro-7-((4-metilfenil)sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-metilbenzamida (0,300 g, 0,66 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,227 g, 0,99 mmol); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) □ ppm 0,89 (t, *J* = 7,41 Hz, 3H), 1,50 - 1,59 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,24 (dd, *J* = 3,48, 1,83 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,23, 1,46 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 3,48, 2,38 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,32, 2,10 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 512.

Ejemplo 36:

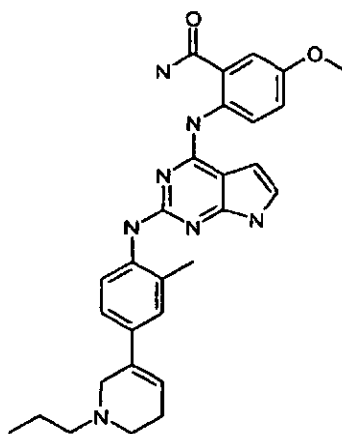
2-(metiloxi)-6-[(2-{[2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-(metiloxi)-6-[(2-{[2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-(metiloxi)benzamida (0,25 g, 0,53 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y [2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)anilina (0,15 g, 0,62 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,079 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,86 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,44 - 1,56 (m, 4 H), 1,64 (d, J = 12,83 Hz, 2H),
10 1,78 (dd, J = 19,25, 7,52 Hz, 3H), 1,84 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,23 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 3,30, 2,20 Hz, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 8,20 - 8,30 (m, 2H), 11,10 (s, 1H), 11,33 (s, 1H) con aprox. 40% mol de impureza de TsOH presente. IEN-EM (M+H)⁺ = 530.

Ejemplo 37:

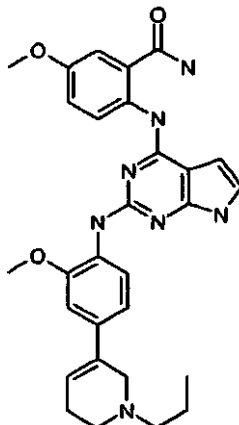
- 15 **5-(metiloxi)-2-[(2-{[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



- De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-(metiloxi)-2-[(2-{[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(metiloxi)benzamida (0,300 g, 0,637 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,142 g, 0,701 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,114 g, Rendimiento de 27%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,88 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 1,21 (s, 2H),
20 1,54 (dd, J = 14,82, 3,66 Hz, 2H), 1,82 (s, 2H), 2,18 - 2,29 (m, 5 H), 2,43 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,88 (d, J = 3,29 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 11,17 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 512. Tiempo de retención 1,26 minutos.

Ejemplo 38:

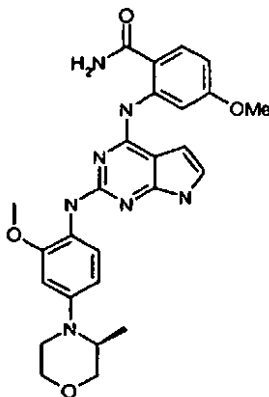
5-(metiloxi)-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



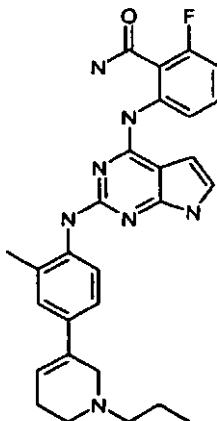
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-(metiloxi)-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-5-(metiloxi)benzamida (0,250 g, 0,53 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,16 g, 0,64 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,063 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,49 - 1,59 (m, 2H), 2,25 (dt, *J* = 2,9, 1,5 Hz, 2H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,49 - 2,53 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,09 - 6,16 (m, 1H), 6,25 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 3,5, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 11,35 (s, 1H), 11,43 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 528.

Ejemplo 39:

- 15 **2-[(2-[(4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-(metiloxi)benzamida**



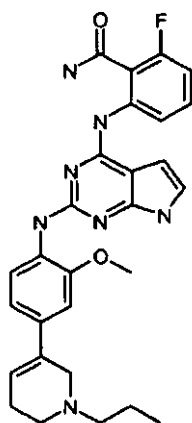
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[(4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-(metiloxi)benzamida (0,103 g, rendimiento de 32%) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-(metiloxi)benzamida (0,300 g, 0,64 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (0,184 g, 0,83 mmol); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (d, *J* = 6,23 Hz, 3H), 2,94 - 3,05 (m, 2H), 3,52 - 3,61 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (d, *J* = 10,80 Hz, 1H), 6,18 - 6,26 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 6,52 - 6,56 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 12,40 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 40:**2-fluoro-6-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

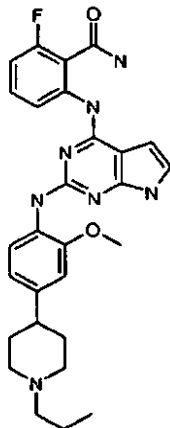
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,300 g, 0,650 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-metil-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,188 g, 0,82 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,065 g, Rendimiento de 20%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,49 - 1,60 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,81 - 6,91 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,27 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 500. Tiempo de retención 1,32 minutos.

Ejemplo 41:

- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



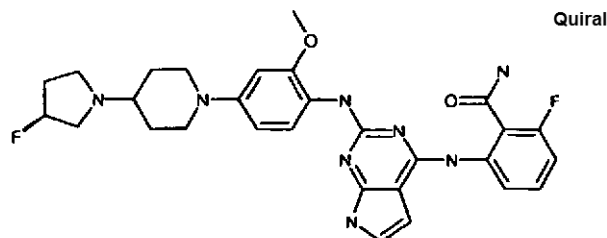
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,270 g, 0,590 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,175 g, 0,710 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,067 g, Rendimiento de 22%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,41 Hz, 3H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,26 (dd, *J* = 3,20, 1,74 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,43 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 516. Tiempo de retención 1,50 minutos.

Ejemplo 42:**2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

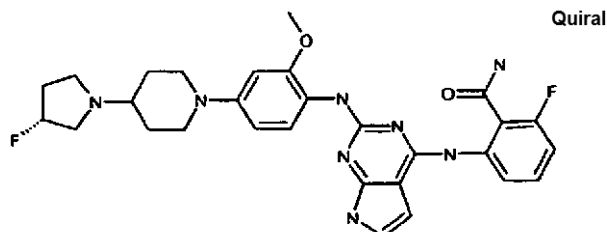
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (0,18 g, 0,72 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,117 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,45 (dc, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 4 H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 2,19 - 2,27 (m, 2H), 2,42 (dt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,23 (dd, J = 3,5, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,39 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 43:

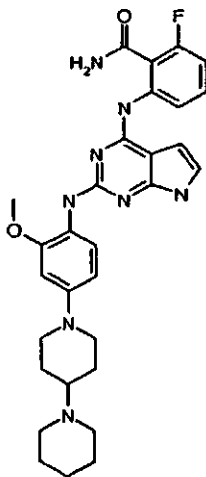
- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (0,23 g, 0,78 mmol) para proporcionar 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,1 g, 27% en 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo-verde. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (s, 2H) 1,86 (s, 3H) 2,11 (s, 2H) 2,33 (s, 1H) 2,58 - 2,69 (m, 3H) 2,77 - 2,83 (m, 2H) 3,54 (d, J = 12,09 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 5,08-5,22 (dt, J = 5,62, 56,21 Hz, 1H) 6,15 - 6,18 (m, 1H) 6,44 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 6,59 (s, 1H) 6,84 - 6,92 (m, 2H) 7,33 - 7,40 (m, 3H) 7,86 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,45 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 10,41 (s, 1H) 11,26 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 563.

Ejemplo 44:**2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

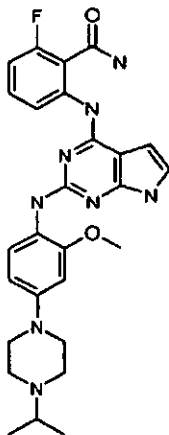
- 5 De una manera completamente análoga al Ejemplo 43, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida, hidróxido de amonio acuoso a 27%, y 4-[[4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina para proporcionar 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,1 g, 27% en 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo-verde. IEN-EM (M+H)⁺ = 563, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 - 1,53 (m, 2H) 1,82 - 1,91 (m, 3H) 2,06 - 2,15 (m, 2H) 2,30 - 2,38 (m, 1H) 2,58 - 2,69 (m, 3H) 2,77 - 2,83 (m, 2H) 3,54 (d, J = 12,45 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 5,08-5,22 (dt, J = 6,22, 56 Hz, 1H) 6,15 - 6,18 (m, 1H) 6,44 (dd, J = 8,70, 2,11 Hz, 1H) 6,57 - 6,60 (m, 1H) 6,84 - 6,92 (m, 2H) 7,32 - 7,40 (m, 2H) 7,86 (d, J = 8,97 Hz, 1H) 7,96 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,45 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 10,41 (s, 1H) 11,26 (s, 1H).

Ejemplo 45:**2-[(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida**

- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,187 g, rendimiento de 51%) a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (0,250 g, 0,850 mmol); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,45 - 1,51 (m, 4 H), 1,55 (d, J = 15,40 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 11,00 Hz, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 2,46 (s, 4 H), 2,54 - 2,66 (m, 2H), 3,66 (d, J = 12,83 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,20 (dd, J = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,62, 6,97 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,29 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 559.

Ejemplo 46:

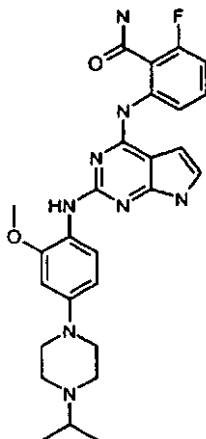
2-fluoro-6-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



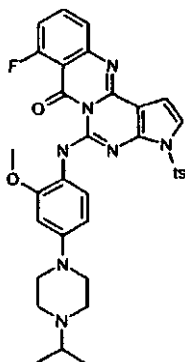
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, 2-fluoro-6-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,18 g, 0,72 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,083 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, J = 5,5 Hz, 6 H), 2,58 (s, 4 H), 2,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 4 H), 3,80 (s, 3H), 6,20 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 46 (preparación alternativa)

- 15 **2-fluoro-6-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

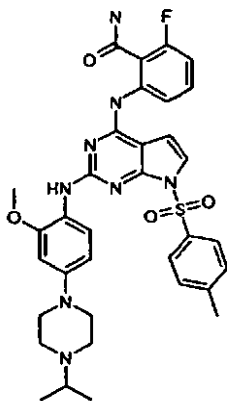


Etapa A/Intermedio D66: 8-fluoro-5-{{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



5 A una solución de 2-{{2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino}-6- fluorobenzamida (5,50 g, 11,98 mmol), [4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amina (4,5 g, 18 mmol, 1,50 equiv.) y yoduro potásico (< 20 mg) en trifluoroetanol (200 ml) en un tubo cerrado herméticamente de 300 ml se le añadió ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxano (12 ml, 48 mmol, 4 equiv.). El recipiente se cerró herméticamente y la suspensión resultante se agitó rápidamente a 80 °C durante 12 horas. El análisis TLC/CLEM indicó que aún quedaba material de partida, por lo que se añadieron más cantidades de ácido clorhídrico (5 ml en forma de una solución 4,0 M en dioxano) y yoduro potásico (<20 mg) y se continuó calentando. Dichas tres reacciones se enfriaron y se vertieron directamente en bicarbonato sódico saturado/cloruro de metileno. La fase orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y después se resuspendió en éter dietílico. El tratamiento con ultrasonidos durante 10 minutos se siguió de filtración para dar 8-fluoro-5-{{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona en bruto en forma de un sólido de color naranja con pureza suficiente para su uso en la siguiente transformación (23,5 g, aprox. rendimiento de 99%, 85-90% de pureza). IEN-EM (M+H)⁺ = 655.

Etapa B/Intermedio D67: 2-fluoro-6-{{2-{{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino}benzamida



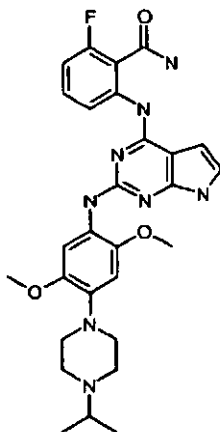
20 A una solución de 8-fluoro-5-{{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (7,6 g, 11,6 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml) se añadió hidróxido de amonio a 27% (500 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó rápidamente durante 24 horas, momento en el que ningún material de partida fue visible por TLC/CLEM. Dichas tres reacciones se combinaron, se diluyeron con EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se recogieron a un residuo a presión reducida para dar 2-fluoro-6-{{2-{{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino}benzamida (19,3 g, 28,7 mmol, Rendimiento de 80%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,36 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,99 (m, 4 H), 7,79 (s a, 2H), 7,26 - 7,47 (m, 4 H), 6,87 - 7,06 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 - 6,58 (m, 2H), 3,70 - 3,85 (m, 3H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,66 (quint., J = 6,5 Hz, 1H), 2,54 - 2,63 (m, 4 H), 2,32 (s, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 673.

Etapa C/Ejemplo 46 (preparación alternativa): 2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

5 A una suspensión del 2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (15,7 g, 23,4 mmol) en metanol (250 ml) y tetrahidrofurano (125 ml) se le añadió K_2CO_3 (32,3 g 234 mmol en 125 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 6 horas. Posteriormente, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (SiO_2 de 400 g, MeOH de 0% a 10%/CH₂Cl₂ con 0,1% añadido de NH₃) para proporcionar la 2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (11,2 g, 92%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,59 Hz, 6 H), 2,59 (d, *J* = 3,85 Hz, 4 H), 2,67 (m, *J* = 6,41 Hz, 1H), 3,10 (s a, 4 H), 3,81 (s, 3H), 6,22 (s., 1H), 6,47 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 2H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 8,02 (s., 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,31 (s., 1H). MS(ESI): *m/z* 519 (M+1) + .

Ejemplo 47:

15 **2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

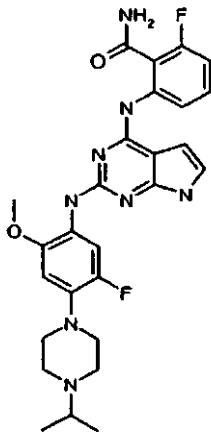


20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,065 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletilil-piperazinil)-2,5-bis(metiloxi)anilina (0,20 g, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 5,9 Hz, 6 H), 2,57 (s, 4 H), 2,62 - 2,69 (m, 1H). 2,95 (s, 4 H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,22 (dd, *J* = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,91 (dd, *J* = 10,8, 8,2 Hz, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,34 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 549.

25

Ejemplo 48:

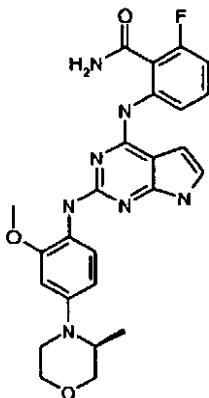
2-fluoro-6-[(2-[[5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,200 g, 0,44 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,144 g, 0,54 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,071 g, rendimiento de 24%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,58 (s, 4 H), 2,68 (d, *J* = 6,97 Hz, 1H), 2,98 (s, 4 H), 3,85 (s, 3H), 6,26 (dd, *J* = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 11,36, 8,43 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 3,67, 2,20 Hz, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 11,43 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 537.

Ejemplo 49:

- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

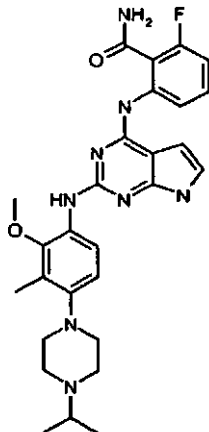


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,200 g, 0,44 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (0,120 g, 0,54 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,043 g, rendimiento de 20%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (d, *J* = 6,23 Hz, 3H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,74 (d, *J* = 6,23 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,86 (d, *J* = 11,36 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,30 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 492.

25

Ejemplo 50:

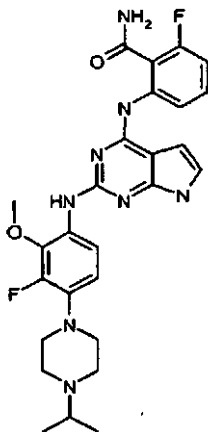
2-fluoro-6-[(2-[[3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, 2-fluoro-6-[(2-[[3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,101 g, Rendimiento de 29%) se preparó a partir de 2-((2-cloro-7-[[4-metilfenil]sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,300 g, 0,654 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 3-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,258 g, 0,981 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J = 6,23 Hz, 6 H), 2,15 (s, 3H), 2,55 (s, 4 H), 2,60 - 2,69 (m, 1H), 2,77 (s, 4 H), 3,63 (s, 3H), 6,19 (dd, J = 3,20, 1,74 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,30 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 533.

Ejemplo 51:

- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

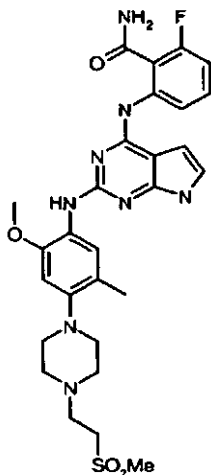


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,151 g, Rendimiento de 37%) a partir de 2-((2-cloro-7-[[4-metilfenil]sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,350 g, 0,76 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 3-fluoro-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,304 g, 1,14 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, J = 6,60 Hz, 6 H), 2,58 (s, 4 H), 2,62 - 2,74 (m, 1H), 2,95 (s, 4 H), 3,81 (s, 3H), 6,23 (dd, J = 3,48, 2,02 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 9,16 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 11,00, 8,80 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 3,67, 2,20 Hz, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,34 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 537.

25

Ejemplo 52:

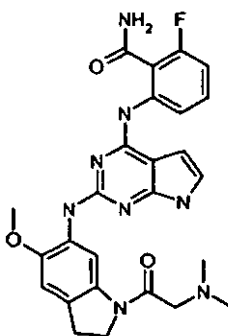
2-fluoro-6-({2-({5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-({2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (0,107 g, Rendimiento de 40%) a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida (0,200 g, 0,45 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (0,160 g, 0,49 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,59 (s, 4 H), 2,72 - 2,80 (m, 2H), 2,84 (d, J = 8,07 Hz, 4 H), 3,06 (s, 3H), 3,31 -3,35 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,22 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 11,55, 8,25 Hz, 1H), 6,95 - 6,99 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,31 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 597.

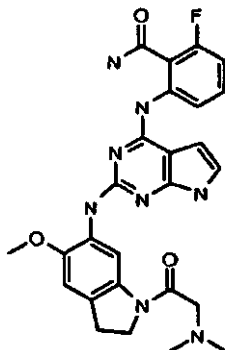
Ejemplo 53:

- 15 **2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida**

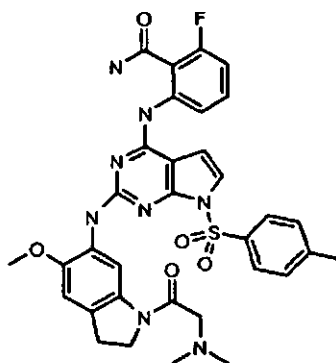


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida (0,350 g, 0,763 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,240 g, 0,96 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, rendimiento de 28%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 6 H), 3,11 (t, J = 8,25 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,17 (t, J = 8,25 Hz, 2H), 6,21 (dd, J = 3,48, 1,65 Hz, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 7,01 (m, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,28 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 519.

25

Ejemplo 53 (Preparación Alternativa)**2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida**

5 Etapa A/Intermedio D75:

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

Una mezcla de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (11 g, 24 mmol), 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (5 g, 20 mmol), una solución HCl 4 M en dioxano (25 ml, 100 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (250 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se diluyó con una solución acuosa a 27% de NH₄OH (250 ml) y THF (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se trituraron usando H₂O (300 ml), Et₂O (300 ml) y finalmente EtOAc (300 ml). Los sólidos se disolvieron en THF, se concentraron sobre Celite y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 0-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂. Los sólidos obtenidos tras la cromatografía se trituraron usando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetil-glicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color beige (6,8 g, 51%).

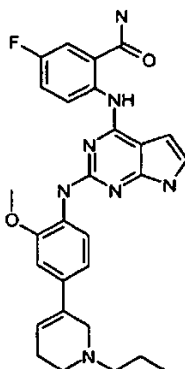
Etapa B/Ejemplo 53 (Preparación Alternativa): 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

Una mezcla de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (6,7 g, 10 mmol), una solución de NaOMe (0,5 M en MeOH, 200 ml, 100 mmol) y THF (400 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se aclaró con una solución de NH₃ (2 N en MeOH). El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en THF y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH (contenía 0,2% de NH₃)/THF. El producto en bruto se disolvió en una mezcla de THF y MeOH (200 ml) y se lavó con una solución 2 N de NaOH (200 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se trituró usando Et₂O para obtener 2,18 g de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color beige. Las fracciones impuras de la columna se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF. Se añadió MeOH (100 ml), seguido de NaOMe (2,6 g). Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y un solución 2 N de NaOH (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a aproximadamente 20 ml de volumen. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con Et₂O para obtener 0,95 g de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-

fluorobenzamida en forma de un sólido de color pardo claro (rendimiento combinado 3,13 g, 61%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,24 (s, 6 H), 3,11 (t, *J* = 8,25 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 8,25 Hz, 2H), 6,21 (dd, *J* = 3,48, 1,65 Hz, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 7,01 (m, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,28 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 519.

5 Ejemplo 54:

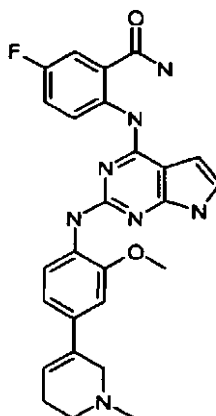
5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (4,0 g, 8,71 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (2,5 g, 10 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H) 1,61 (s, 2H) 2,25 (s, 2H) 2,44-2,50 (m, 6H) 3,89 (s, 3H) 6,19(s, 1H) 6,94-6,96 (m, 1H) 6,26 (dd, *J* = 3,39, 1,74 Hz, 1H) 6,99-7,01 (m, 2H) 7,07 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 7,34-7,38 (m, 1H) 7,43 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,67 (dd, *J* = 9,89, 2,93 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 8,31 (s, 2H) 8,89 (dd, *J* = 9,34, 5,49 Hz, 1H) 11,40 (s, 1H) 11,73 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 516.

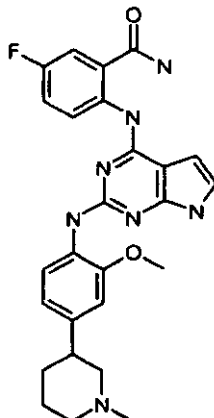
Ejemplo 55:

5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (0,25 g, 0,57 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,14 g, 0,63 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,159 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,27 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 5,50 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,15 (t, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,90, 2,93 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 9,35, 5,32 Hz, 1H), 11,42 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 488.

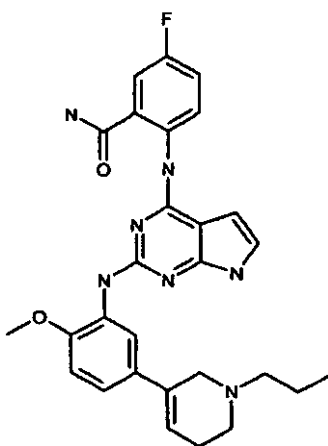
30

Ejemplo 56:**5-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

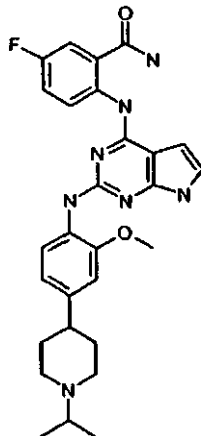
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-5-fluorobenzamida (0,26 g, 0,57 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-metil-3-piperidinil)anilina (0,14 g, 0,62 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,139 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,34 - 1,45 (m, 1H), 1,51 -1,63 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,76 - 1,81 (m, 1H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,66 - 2,73 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,24 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 3,4, 2,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 11,34 (s, 1H), 11,71 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 490.

Ejemplo 57:

- 15 **5-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



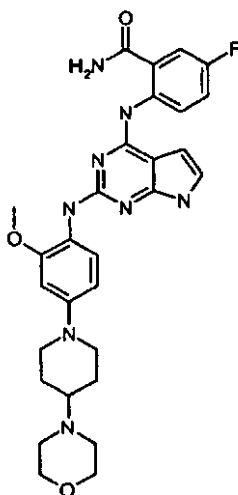
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,19 g, 0,77 mmol) para proporcionar 5-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,026 g, 7,7% en 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, J = 7,33 Hz, 3H) 1,43 - 1,54 (m, 2H) 2,22 (s a, 2H) 2,37 (s a, 2H) 2,47 - 2,50 (m, 2H) 3,20 (s a, 2H) 3,85 (s, 3H) 6,04 (s, 1H) 6,27-6,28 (m, 1 H) 6,95 (s, 2H) 6,99 - 7,05 (m, 1H) 7,25 - 7,33 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,69 (dd, J = 9,90, 3,30 Hz, 1H) 7,87 (s, 1H) 8,31-8,33 (m, 2H) 8,89-8,93 (m, 1H) 11,39 (s, 1H) 11,84 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 58:**5-fluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

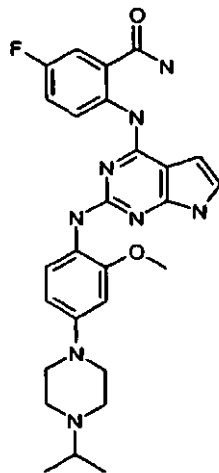
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida (0,102 g, 0,197 mmol) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,25 g, 0,54 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (0,15 g, 0,60 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H), 1,59 - 1,70 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,36 - 2,45 (m, 1H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,25 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,93 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 11,37 (s, 1H), 11,73 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 59:

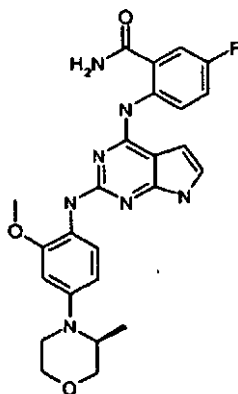
- 15 **5-fluoro-2-[[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



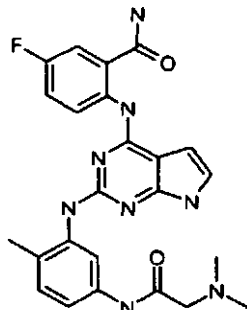
- De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-fluorobenzamida (0,250 g, 0,545 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]anilina (0,190 g, 0,654 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,144 g, rendimiento de 47%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 12,09 Hz, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,24 (d, *J* = 17,03 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 12,82 Hz, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 4 H), 3,66 (d, *J* = 11,72 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,19 - 6,25 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 17,03 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,89, 2,93 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,93 (dd, *J* = 9,16, 5,49 Hz, 1H), 11,24 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 60:**5-fluoro-2-[(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

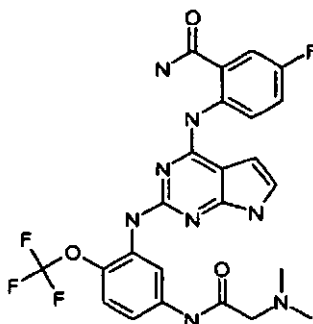
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-fluoro-2-[(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metil-fenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (0,250 g, 0,54 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,15 g, 0,60 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,131 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H), 2,58 (s, 4 H), 2,65 (s, 1H), 3,09 (s, 4 H), 3,80 (s, 3H), 6,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,95 (dd, *J* = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 61:**5-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

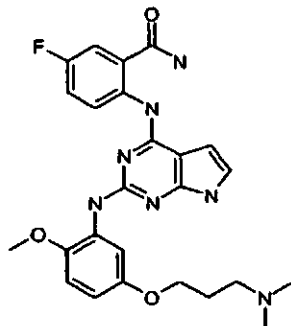
20 De acuerdo con Protocolo General III, 5-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (0,500 g, 1,09 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (0,350 g, 1,63 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,211 g, rendimiento de 39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (d, *J* = 6,60 Hz, 3H), 3,01 (ddd, *J* = 12,19, 9,07, 3,30 Hz, 1H), 3,06 - 3,11 (m, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,70 - 3,78 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,87 (ddd, *J* = 11,09, 3,21, 2,93 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 3,48, 2,02 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,80, 2,20 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,90, 2,93 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,94 (dd, *J* = 9,35, 5,32 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 11,72 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 62**2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-fluorobenzamida**

5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-fluorobenzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*¹-(3-amino-4-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,20 g, 0,98 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,045 g);
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,14 (s, 3H) 2,21 (s 6 H) 2,99 (s, 2H) 6,19 (dd, *J* = 3,48, 2,01 Hz, 1H) 6,90 (dd, *J* = 3,39, 2,29 Hz, 1H) 7,02 - 7,12 (m, 2H) 7,34 (dd, *J* = 8,33, 2,11 Hz, 1H) 7,64 (dd, *J* = 9,98, 3,02 Hz, 1H) 7,72 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,89 (dd, *J* = 9,34, 5,49 Hz, 1H) 9,57 (s, 1H) 11,20 (s, 1H) 11,83 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 477.

Ejemplo 63:**2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-[(trifluorometil)oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-fluorobenzamida**

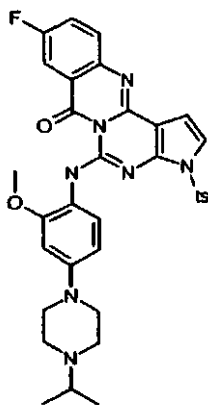
20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-[(trifluorometil)oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-fluorobenzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4- metilfenil)sulfonil]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-5-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*¹-(3-amino-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (0,172 g, 0,82 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,137 g, Rendimiento de 39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 3,02 (s, 2H), 6,25 (dd, *J* = 3,20, 1,74 Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,87, 2,47 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,97, 3,02 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* = 9,33, 5,49 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,89 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 547. Tiempo de retención 1,78
 25 minutos.

Ejemplo 64:**2-[(2-[[5-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida**

5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[5-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,149 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]-2-(metiloxi)anilina (0,17 g, 0,78 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,83 (cd, J = 6,8, 6,6 Hz, 2H), 2,14 (s, 6 H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96 - 7,07 (m, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 494.

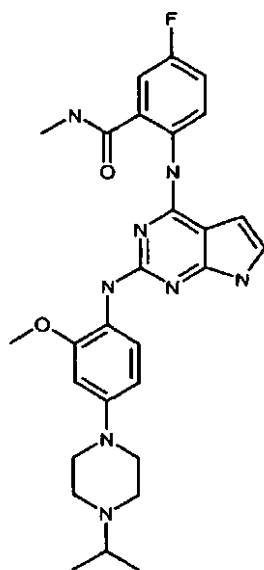
Ejemplo 65:

15 Etapa A/Intermedio D2: 9-fluoro-5-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



20 En un recipiente presurizado se añadió 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (3,0 g, 6,54 mmol), 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (2,11 g, 8,5 mmol), yoduro potásico (< 10 mg) y ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxanos (aprox. 10 ml). La suspensión resultante se agitó hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos por completo (24 h). La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, los volátiles se eliminaron a presión reducida y los sólidos se trituraron con éter dietílico para proporcionar 9-fluoro-5-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (3,27 g, rendimiento de 76%) de pureza suficiente para su uso en transformaciones posteriores. IEN-EM (M+H) = 656.

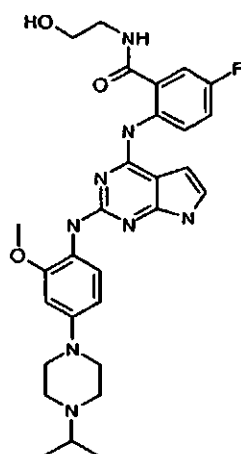
Etapa B: 5-fluoro-N-metil-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



5 De acuerdo con Protocolo General III (Etapas B y C), se preparó 5-fluoro-N-metil-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 9-fluoro-5-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (0,048 g, 0,01 mmol) y metilamina y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,022 g, 43%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 6 H) 2,66 - 2,74 (m, 4 H) 2,78-2,79 (m, 1H) 2,95 - 3,00 (m, 3H) 3,11 -3,17 (m, 4 H) 3,85 (s, 3H) 6,16 (s, 1H) 6,45 - 6,57 (m, 3H) 6,74 (m, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,10 - 7,18 (m, 2H) 8,17 - 8,22 (m, 1H) 8,74 (s, 1H) 8,85 (m, 1H) 1,64 (m, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 66:

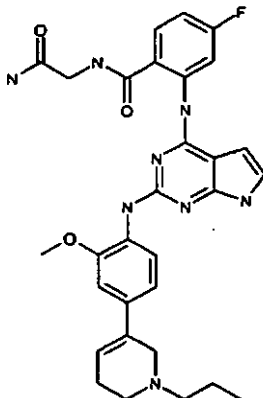
5-fluoro-N-(2-hidroxietil)-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida



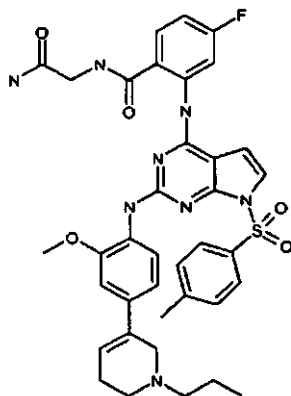
15 De acuerdo con Protocolo General III (Etapas B y C) se preparó 5-fluoro-N-(2-hidroxietil)-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de etanolamina (0,115 ml, 1,91 mmol) y 9-fluoro-5-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo [2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (0,250 g, 0,382 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,088 g, rendimiento de 41%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J = 6,04 Hz, 6 H), 2,55 (s, 4 H), 2,64 (ddd, J = 6,18, 3,30, 3,16 Hz, 1H), 3,06 (s, 4 H), 3,28 - 3,34 (m, 2H), 3,49 (c, J = 5,86 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,72 (t, J = 5,13 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,44 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,25 (td, J = 8,56, 3,57 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,80, 3,57 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 5,49 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 9,52, 5,49 Hz, 1H), 11,22 (s, 1H), 11,23 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 563.

Ejemplo 67:

N-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



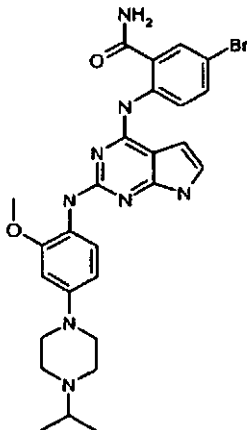
- 5 Etapa A/Intermedio D3: *N*-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



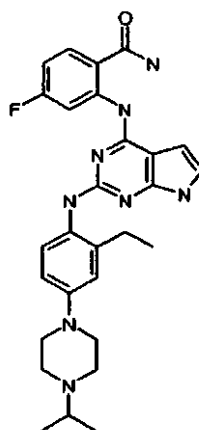
- 10 A una solución de 9-fluoro-5-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (0,2 g, 0,31 mmol) en dimetilacetamida anhidra (20 ml, Aldrich) se le añadió carbonato potásico (1,27 g, 9,19 mmol, J. T. Baker) y hidrocloreto de glicinamida (0,34 g, 3,07 mmol, Aldrich). Después de calentar a 90 °C durante 4 h, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml), la fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo con 50 ml más de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se adsorbieron a gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (diclorometano a metanol a 10%/diclorometano) para dar *N*-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,1 g, 45%). IEN-EM (M+H)⁺ = 727.

Etapa B: *N*-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

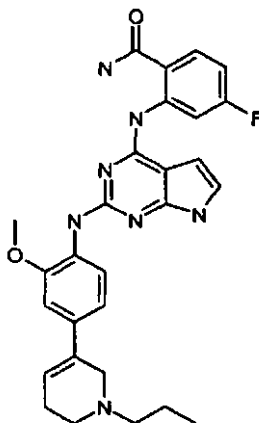
- 20 De acuerdo con Protocolo General III (Etapas B y C), *N*-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de *N*-(2-amino-2-oxoetil)-4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,1 g, 0,14 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,021 g, 27%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,83 - 0,91 (m, 3H) 1,49-1,51 (m, 2H) 2,23 (s a, 2H) 2,39 (m, 2H) 2,48 (s a, 2H) 3,23 (s a, 2H) 3,81-3,82 (m, 2H) 3,86 (s, 3H) 6,10 (s a, 1H) 6,26 - 6,31 (m, 1H) 6,84-6,91 (m, 2H) 6,99 (s, 2H) 7,05 (s, 1H) 7,43 (s, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,89-7,91 (m, 1H) 8,15 (d, J = 8,63 Hz, 1H) 8,76 (d, J = 11,77 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H) 11,40 (s, 1H) 11,89 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 573.

Ejemplo 68:**5-bromo-2-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

5 De acuerdo con Protocolo General 111/Etapa A δ B, 5-bromo-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (1,5 g, 3,69 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,550 g, 3,32 mmol) se combinaron para proporcionar 5-bromo-2-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,78 g). Una alícuota de 5-bromo-2-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,340 g) se destosiló de acuerdo con el Protocolo General III/Etapa C para proporcionar 5-bromo-2-[(2-{[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,204 g, rendimiento de 58% , 3 etapas); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J = 6,41 Hz, 6 H), 2,56 (s, 4 H), 2,63 (d, J = 6,23 Hz, 1H), 3,07 (s, 4 H), 3,26 (s, 3H), 6,19 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 9,06, 2,29 Hz, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 7,96 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 580.

Ejemplo 69:**2-[(2-{[2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida**

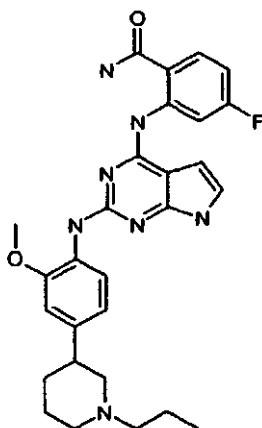
20 De acuerdo con Protocolo General III, la 2-[(2-{[2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida (0,093 g, 0,180 mmol) se preparó a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-etil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]anilina (0,18 g, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50 - 2,59 (m, 6 H), 2,64 (d, J = 5,7 Hz, H), 3,07 (s, 4 H), 6,18 (s, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 11,15 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 70:**4-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

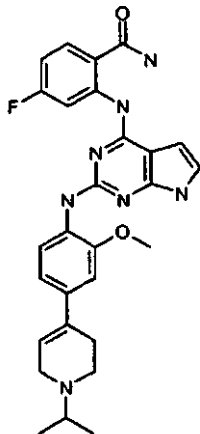
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,200 g, 0,810 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,069 g, Rendimiento de 21%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,88 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 1,54 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 3,39, 1,92 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,89 Hz, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,79, 6,78 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 12,64, 2,56 Hz, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,41 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 516. Tiempo de retención 1,65 minutos.

Ejemplo 71:

- 15 **4-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



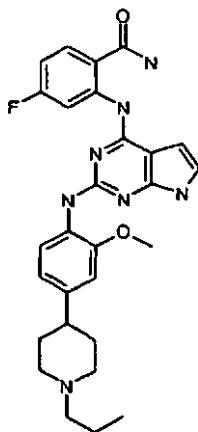
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,650 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-3-piperidinil)anilina (0,200 g, 0,810 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,100 g, Rendimiento de 30%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,36 - 1,47 (m, 2H), 1,52 - 1,62 (m, 1H), 1,69 - 1,97 (m, 4 H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 2,81 - 2,92 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,26 (dd, J = 3,29, 2,01 Hz, 1H), 6,76 - 6,86 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,78, 6,40 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 12,62, 2,38 Hz, 1H), 11,38 (s, 1H), 12,40 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 518. Tiempo de retención 1,60 minutos.

Ejemplo 72:**4-fluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida**

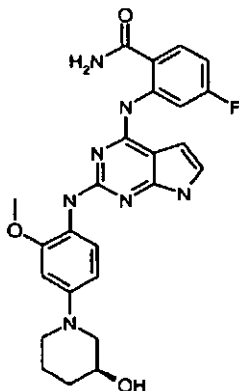
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida (0,078 g) a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (0,25 g, 0,54 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-(metiloxi)anilina (0,15 g, 0,60 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,40 - 2,46 (m, 2H), 2,63 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,72 (dt, *J* = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 3,09 - 3,15 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,93 - 7,04 (m, 3H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 2H), 8,91 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,73 (s, 1H); IEN-EM (M⁺)⁺ = 516.
- 10

Ejemplo 73:

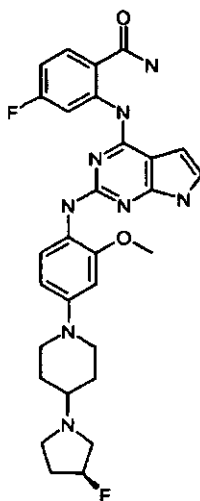
- 15 **4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,135 g) a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (0,18 g, 0,72 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (0,30 g, 0,65 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,40 - 1,50 (m, *J* = 14,8, 7,7, 7,5, 7,5 Hz, 2H), 1,65 - 1,77 (m, 4 H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 2,20 - 2,27 (m, 2H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,26 (dd, *J* = 3,5, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,83 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,84 (dd, *J* = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,40 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 518.
- 25

Ejemplo 74:**4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

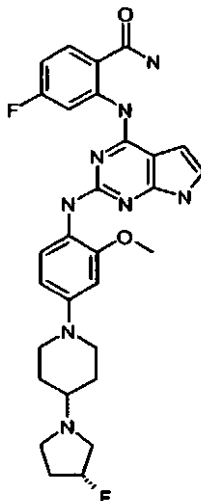
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,654 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y (3S)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinol (0,200 g, 0,920 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,156 g, rendimiento de 49%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 - 1,27 (m, 1H), 1,49 - 1,59 (m, 1H), 1,70 - 1,74 (m, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 2,41 - 2,45 (m, 1H), 2,58 (td, *J* = 11,45, 2,93 Hz, 1H), 3,41 (td, *J* = 7,97, 4,03 Hz, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 1H), 3,59 (td, *J* = 8,93, 5,04 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,76 (d, *J* = 4,58 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 3,48, 1,47 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,88, 2,47 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 3,39, 2,11 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,79, 6,59 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,34 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 75:**4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida**

20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,188 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[[4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (0,21 g, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 3H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 2,36 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,71 (m, 3H), 2,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,51 - 3,60 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,07 - 5,26 (m, 1H), 6,22 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,84 (dd, *J* = 12,6, 2,2 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,35 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 563.

Ejemplo 76:

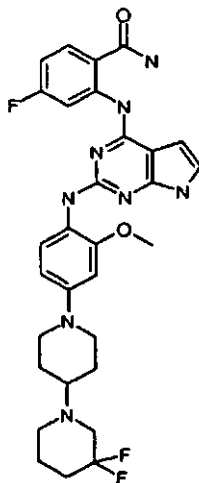
4-fluoro-2-[(2-[[4-{(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



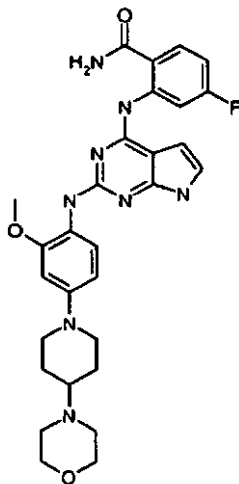
- 5 De una manera completamente análoga al Ejemplo 75, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[4-{(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,142 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-{4-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (0,40 g, 0,72 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ = 563.

10 Ejemplo 77:

2-[(2-[[4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida



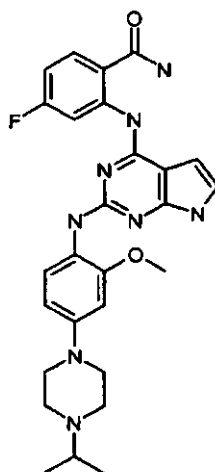
- 15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida (0,060 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-fluorobenzamida (0,2 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-{4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (0,23 g, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,55 - 1,65 (m, 4 H), 1,76 - 1,88 (m, 4 H), 2,50 - 2,51 (m, 2H), 2,52 - 2,54 (m, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 2H), 2,75 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,24 (dd, J = 3,5, 2,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,94 - 6,96 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 12,8, 2,6 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 12,36 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 595.
- 20

Ejemplo 78:**4-fluoro-2-[[2-({2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

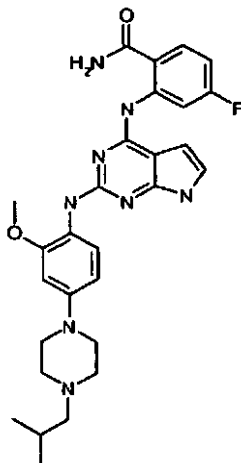
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó la 4-fluoro-2-[[2-({2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida anterior a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-fluorobenzamida (0,250 g, 0,545 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]anilina (0,190 g, 0,654 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,107 g, rendimiento de 35%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - -1,55 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 12,09 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 10,62 Hz, 1H), 2,46 (s, 4 H), 2,61 (t, *J* = 11,99 Hz, 2H), 3,50 - 3,58 (m, 4 H), 3,65 (d, *J* = 12,45 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,22 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,79 (td, *J* = 8,33, 2,56 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,34 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

Ejemplo 79:

- 15 **4-fluoro-2-[[2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



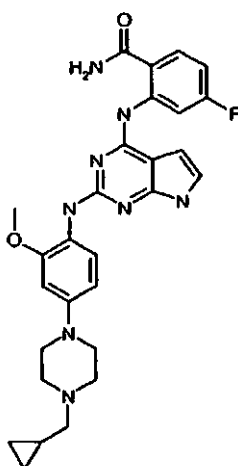
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[[2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-fluorobenzamida (0,250 g, 0,55 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,15 g, 0,60 y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,096 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H), 2,58 (s, 4 H), 2,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,09 (s, 4 H), 3,79 (s, 3H), 6,23 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 8,28 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (dd, *J* = 13,0, 2,0 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 12,36 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 80:**4-fluoro-2-[[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

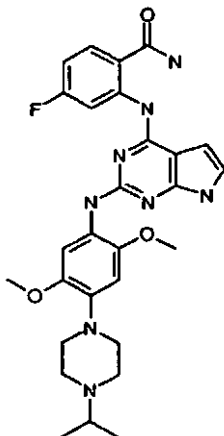
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,650 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]anilina (0,260 g, 0,980 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,054 g, rendimiento de 16%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,85 (d, J = 6,41 Hz, 6 H), 1,78 (dt, J = 13,69, 6,80 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 2,45 (s, 4 H), 3,08 (s, 4 H), 3,77 (s, 3H), 6,21 (dd, J = 3,39, 1,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,52, 2,47 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 6,75 - 6,84 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 3,48, 2,38 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 8,79, 6,59 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 12,73, 2,47 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,35 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 81:

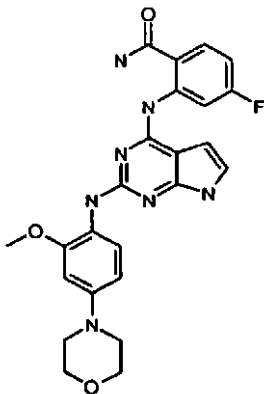
- 15 **2-[[2-[[4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida**



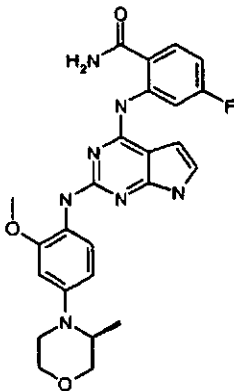
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)aminor4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,654 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,203 g, 1,2 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,131 g, rendimiento de 38%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,08 (d, J = 4,21 Hz, 2H), 0,46 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 0,80 - 0,87 (m, 1H), 2,20 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 2,51 -2,61 (m, 4 H), 3,05 - 3,15 (m, 4 H), 3,77 (s, 3H), 6,15 - 6,26 (m, 1H), 6,46 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,79 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,82 - 7,94 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 12,09, 3,11 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,35 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 531.

Ejemplo 82:**4-fluoro-2-[(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,098 g) a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2,5-bis(metiloxi)anilina (0,20 g, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,57 (s, 4 H), 2,62 - 2,70 (m, 1H), 2,97 (s, 4 H), 3,71 (s, 3H), 3,77 (s, 3H),
10 6,25 (dd, *J* = 3,5, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,81 (td, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,69 - 7,77 (m, 2H), 7,90 (dd, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,84 (dd, *J* = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 11,34 (s, 1H), 12,39 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 549.

Ejemplo 83:**4-fluoro-2-[(2-[[2-metiloxi]-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

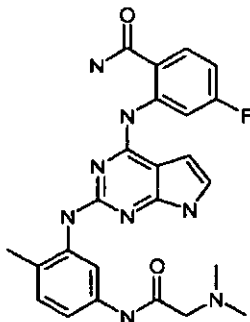
- 15 De acuerdo con Protocolo General III, 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)anilina (0,208 g, 0,78 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,229 g, Rendimiento de 111%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,05 - 3,10 (m, 4 H), 3,72 - 3,77 (m, 4 H), 3,80 (s, 3H), 6,24 (dd, *J* = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H), 6,80 (td, *J* = 8,43, 2,57 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 3,30, 2,20 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,80, 6,60 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,84 (dd, *J* = 12,65, 2,75 Hz, 1H), 11,29 (s, 1H), 12,36 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 478.
- 20

Ejemplo 84:**4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

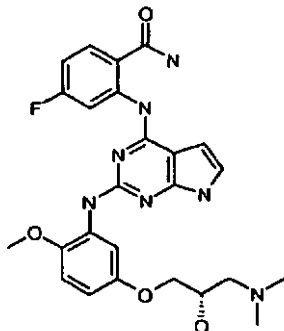
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, 4-fluoro-2-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metil-fenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida (0,500 g, 1,09 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (0,350 g, 1,63 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,228 g, rendimiento de 43%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J = 6,23 Hz, 3H), 2,98 - 3,10 (m, 2H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 3,69 - 3,77 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,86 (dt, J = 10,91, 2,98 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 6,81 (td, J = 8,34, 2,75 Hz, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,80, 6,60 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 12,65, 2,75 Hz, 1H), 11,30 (s, 1H), 12,37 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 85:

- 15 **2-[[2-[[5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida**



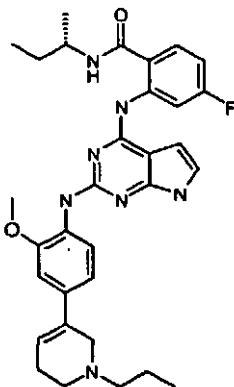
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metil-fenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4-fluorobenzamida (0,300 g, 0,650 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y N'-[(3-amino-4-metilfenil)-N²,N²-dimetilglicil]amida (0,170 g, 0,82 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,026 g, Rendimiento de 8%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,22 (s, 6 H), 2,98 (s, 2H), 6,23 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,74 - 7,78 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,69, 6,50 Hz, 1H), 8,24 - 8,28 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,79 (d, J = 10,79 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,42 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 477. Tiempo de retención 1,45 minutos.

Ejemplo 86:**2-[(2-[[5-[[[(2S)-3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida**

- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[5-[[[(2S)-3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4-fluorobenzamida (0,099 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[[4-metilfenil]sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y (2S)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(dimetilamino)-2-propanol (0,38 g, 1,3 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,17 (s, 6 H), 2,26 (dd, J = 12,1, 6,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,40 (m, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,84 - 3,91 (m, 2H), 4,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 - 7,06 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,86 (dd, J = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 11,59 (s, 1H), 12,45 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 510.

Ejemplo 87:

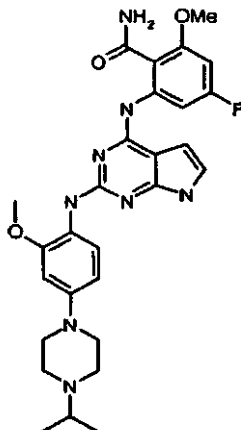
- 15 **4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]aminol-N-[(1S)-1-metilpropil]benzamida**



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]aminol-N-[(1S)-1-metilpropil]benzamida a partir de 10-fluoro-5-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-3-[[4-metilfenil]sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,200 g, disponible de una manera análoga al Ejemplo 70), [(1 S)-1-metilpropil]amina (2,5 ml, Protocolo General III/Etapa B realizada en orden) y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,075 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (c, J = 7,58 Hz, 6 H), 1,15 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,48 - 1,59 (m, 4 H), 2,23 - 2,31 (m, 2H), 2,40 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 - 4,04 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,29 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,43, 2,57 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,62, 1,65 Hz, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,80, 6,60 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,94 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 572.

Ejemplo 88:

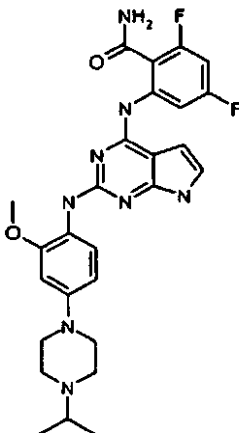
4-fluoro-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-(metiloxi)benzamida



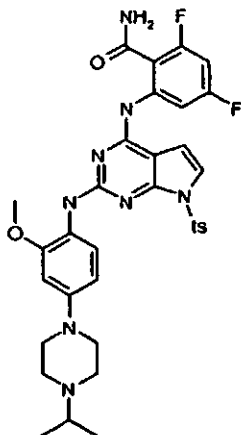
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-fluoro-2-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-(metiloxi)benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida (0,300 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,204 g, 0,82 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,051 g, rendimiento de 15%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,59 (s, 4 H), 2,69 (s, 1H), 3,09 (s, 4 H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,20 (dd, *J* = 3,48, 2,02 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,58 - 6,64 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 3,67 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,93 Hz, 2H), 8,43 (dd, *J* = 12,10, 2,57 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 549.

Ejemplo 89:

- 15 **2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

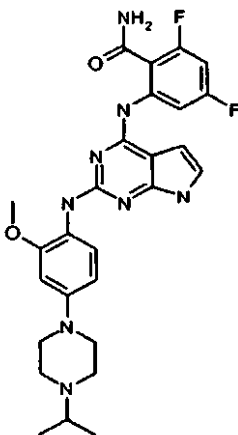


Etapa A: 2,4-difluoro-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida



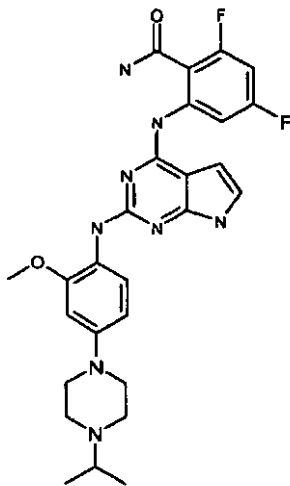
De acuerdo con Protocolo General III (Etapas A y B), se preparó 2,4-difluoro-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,6-difluorobenzamida (0,750 g, 1,57 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi) anilina (1,17 g, 4,72 mmol) y se aisló siguiendo purificación sobre gel de sílice antes de hidrólisis de tosilo. (0,650 g, rendimiento de 78% , 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,41 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3H), 2,56 (s, 4 H), 2,60 - 2,68 (m, 1H), 3,11 (s, 4 H), 3,75 (s, 3H), 6,43 (dd, *J* = 3,75, 2,29 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,89 - 6,96 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 3,30, 2,01 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,14 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 12,82 Hz, 1H), 11,09 (s, 1H).

Etapa B

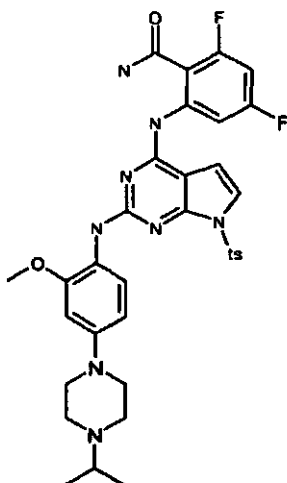


15 Protocolo Alternativo de Destosilación I:

Se suspendió 2,4-difluoro-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida (175 mg, 0,254 mmol) en una mezcla de dioxano (10 ml) y NaOH acuoso 2,0 N (5 ml), y se agitó rápidamente con calentamiento por microondas (120 °C) durante 10 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2,4-difluoro-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (85 mg, rendimiento de 63%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,52 - 2,61 (m, 4 H), 2,66 (d, *J* = 6,23 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 5,50 Hz, 4 H), 3,78 (s, 3H), 6,18 (dd, *J* = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 11,36, 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 11,73 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,32 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 537.

Ejemplo 89 (Preparación Alternativa)**2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

- 5 Etapa A/Intermedio D70: 2,4-difluoro-6-((2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida



- 10 Una suspensión de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (2,71 g, 5,68 mmol), 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (2,12 g, 8,52 mmol), yoduro potásico (catalítico) y ácido sulfúrico (2,72 ml, 51 mmol) en trifluoroetanol (150 ml) se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con 1:1 de THF:acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase orgánica se retiró y se concentró por evaporación rotatoria. Después, los sólidos se añadieron a THF (300 ml), seguido de hidróxido de amonio (300 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. A continuación, la reacción en bruto se adsorbió a gel de sílice y se purificó por CL (DCM a MeOH a 5%/DCM) para proporcionar 2,4-difluoro-6-((2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (1,5 g, 38% en dos etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 691.

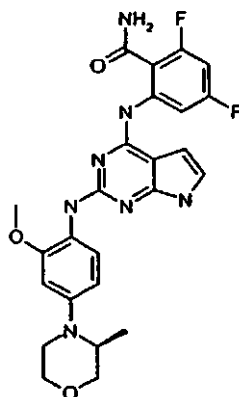
Etapa B/Ejemplo 89 (Preparación Alternativa): 2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida.

- 20 A una solución de 2,4-difluoro-6-((2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (1,5 g, 2,17 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y 2-propanol (2 ml) se le añadió hidróxido potásico 1,0 M (21 ml, 21,7 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por CL (DCM a MeOH a 10%/DCM) para proporcionar 2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (1,0 g, 86%). IEN-EM (M+H)⁺ = 537. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ
- 25 ppm 1,00 (d, J = 6,60 Hz, 6 H) 2,54-2,60 (m, 4 H) 2,64 - 2,72 (m, 1H) 3,05-3,11 (m, 4 H) 3,78 (s, 3H) 6,18 (dd, J =

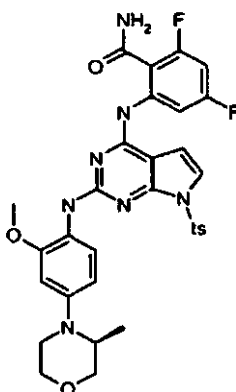
3,48, 2,02 Hz, 1H) 6,45 (dd, $J = 8,62, 2,38$ Hz, 1H) 6,61 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H) 6,86-6,92 (m, 1H) 6,96 (dd, $J = 3,67, 2,20$ Hz, 1H) 7,59 (s, 1H) 7,68 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,53-8,59 (m, 1H) 11,08 (s, 1H) 11,32 (s, 1H).

Ejemplo 90:

5 **2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



Etapas A: 2,4-difluoro-6-((2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida



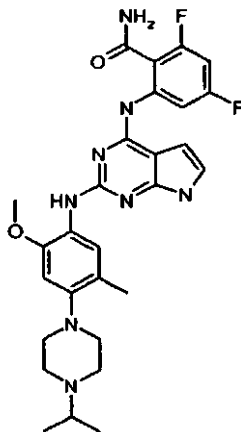
10 De acuerdo con Protocolo General III (Etapas A y B), se preparó 2,4-difluoro-6-((2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (0,300 g, 0,630 mmol) y hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (0,182 g, 0,820 mmol) y se aisló siguiendo purificación sobre gel de sílice antes de hidrólisis de tosilato. (208 mg, rendimiento de 50% , 2 etapas). IEN-EM (M + H) = 663.

Etapas B/Ejemplo 90: 2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

20 Se suspendió 2,4-difluoro-6-((2-[[4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (200 mg, 0,301 mmol) en una mezcla de dioxano (10 ml) y NaOH acuoso 2,0 N (5 ml) y se agitó rápidamente con calentamiento por microondas (120 °C) durante 10 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2,4-difluoro-6-[(2-[[4-[(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (74 mg, rendimiento de 48%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (d, $J = 6,60$ Hz, 3H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 3,69 - 3,76 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,82 - 3,89 (m, 1H), 6,19 (dd, $J = 3,30, 1,83$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,80, 2,57$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H), 6,89 (ddd, $J = 11,46, 9,07, 2,57$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 3,67, 2,20$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 12,83$ Hz, 1H), 11,07 (s, 1H), 11,33 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 510.

Ejemplo 91:

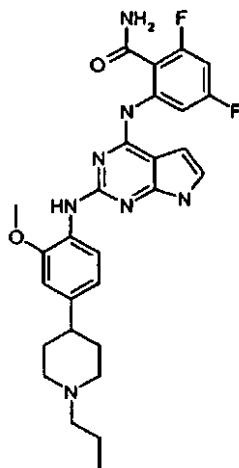
2,4-difluoro-6-[(2-[[5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, 2,4-difluoro-6-[(2-[[5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,182 g, Rendimiento de 53%) se preparó a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (0,300 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-metil-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,290 g, 1,100 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, J = 6,60 Hz, 6 H), 2,15 (s, 3H), 2,58 (s, 4 H), 2,64 - 2,70 (m, 1H), 2,83 (s, 4 H), 3,78 (s, 3H), 6,21 (dd, J = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,90 (ddd, J = 11,36, 8,80, 2,20 Hz, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,51 (d, J = 11,73 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,34 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 552.

Ejemplo 92:

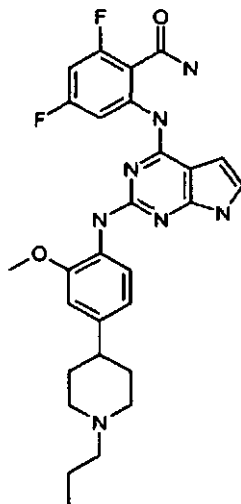
- 15 **2,4-difluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



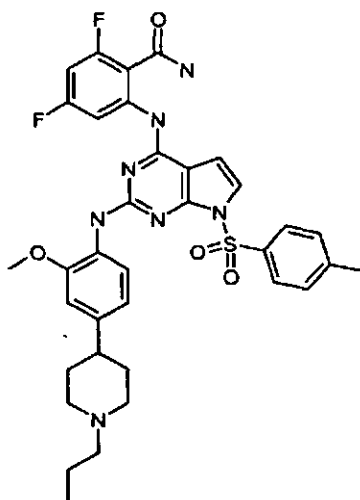
- 20 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 2,4-difluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,087 g, Rendimiento de 22%) a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (0,350 g, 0,73 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (0,273 g, 1,1 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,40 - 1,51 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 2H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,96 (d, J = 9,53 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,22 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,25, 1,65 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 11,46, 8,89, 2,38 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 3,67, 2,20 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,41 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 536.

Ejemplo 92 (Preparación Alternativa)

2,4-difluoro-6-([2-([2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida



- 5 Etapa A/Intermedio D69: 2,4-difluoro-6-([2-([2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida



- 10 Tres mezclas separadas de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluorobenzamida (3,50 g, 7,32 mmol), 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (2,7 g, 11 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (150 ml) se recogieron en tres tubos cerrados herméticamente separados y se calentaron a 90 °C durante 48 h. Las reacciones se enfriaron, se combinaron, se diluyeron con diclorometano y se trataron con bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que dejó de observarse efervescencia. Se observó precipitación en las fases orgánicas, que se separó y se concentró. El residuo se diluyó con tetrahidrofurano (300 ml) y se trató con exceso de amoniaco acuoso a 27% (300 ml). Las suspensiones se agitaron durante 2 h, después de lo cual, los sólidos se habían disueltos para formar una mezcla bifásica. La filtración de los sólidos y el lavado con más cantidades de éter dietílico y pequeñas cantidades de acetato de etilo proporcionaron
- 15 2,4-difluoro-6-([2-([2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida y la 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluorobenzamida de partida. La fase orgánica se separó, se adsorbió sobre sílice y después se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de 10 a 100% de una mezcla 20:20:2:58 de THF/MeOH/NH₄OH/DCM en DCM. Después de la concentración de las fracciones pertinentes, los sólidos obtenidos se suspendieron (con ultrasonidos) en una mezcla de éter dietílico y pequeñas cantidades de acetato de etilo. La filtración de los sólidos y el lavado con más cantidades de éter dietílico y pequeñas cantidades de acetato de etilo proporcionaron
- 20 2,4-difluoro-6-([2-([2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida (9,5 g, 63%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,37 - 1,50 (m, 2H), 1,63 - 1,82 (m, 4 H), 1,90 - 2,01 (m, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,91 -3,00
- 25

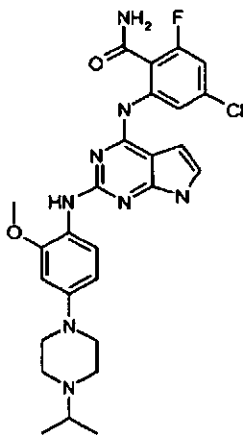
(m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,51 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 - 8,26 (m, 2H), 11,06 (s, 1H), 1H estaba ausente en los datos y, por comparación con el compuesto destosilado posterior, lo más probable es que esté por debajo del pico de disolvente de DMSO; IEN-EM (M+H)⁺ = 690.

Etapa B/Ejemplo 92 (Preparación Alternativa): 2,4-difluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

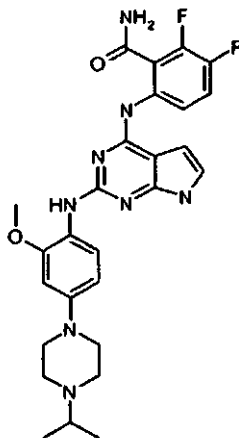
Se disolvió 2,4-difluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (9,5 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y dioxano (400 ml). Una solución de KOH (35 g) en agua (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se adsorbió sobre sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de 10 a 100% de una mezcla 20:20:2:58 de de THF/MeOH/NH₄OH/DC en DCM proporcionó el producto requerido que estaba contaminado con -15% de ácido p-toluenosulfónico. El residuo se disolvió en THF (-400 ml) y se sometió a reflujo para disolver la mayoría del sólido. La mezcla se enfrió y después se lavó con NaOH acuoso 2 N. La fase orgánica transparente separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se recristalizó con MeOH a 20% en DCM para obtener 2,4-difluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (5,8 g, 79%), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,60 - 1,78 (m, 4 H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 2,20 - 2,27 (m, 2H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,22 (dd, $J = 3,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,93 (ddd, $J = 11,4, 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 3,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,42 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 93:

4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



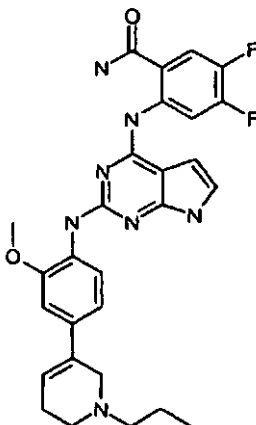
De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,139, Rendimiento de 28%) a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,450 g, 0,91 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,455 g, 1,83 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, $J = 6,59$ Hz, 6 H), 2,54 (s, 4H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 3,04 (s, 4 H), 3,76 (s, 3H), 6,17 (dd, $J = 3,30, 1,65$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 10,62, 2,01$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 11,29 (s, 1H). IEN-EM (M+H) = 553.

Ejemplo 94:**2,3-difluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

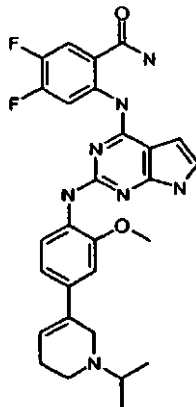
- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 2,3-difluoro-6-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,072 g, Rendimiento de 13%) a partir de 6-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluorobenzamida (0,500 g, 1,05 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,457 g, 1,83 mmol).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J = 6,59 Hz, 6 H), 2,54 (s, 4 H), 2,63 (ddd, J = 12,64, 6,59, 6,41 Hz, 1H), 3,04 (s, 4 H), 3,76 (s, 3H), 6,17 (dd, J = 3,30, 1,65 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 10,62, 2,01 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 11,29 (s, 1H). IEN-EM (M + H) = 537.

Ejemplo 95:

- 15 **4,5-difluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



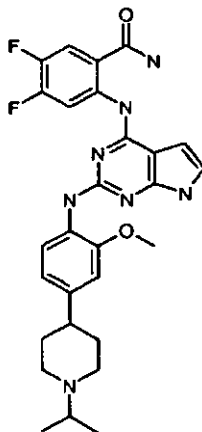
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida (0,300 g, 0,630 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,250 g, 0,950 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,040 g, Rendimiento de 12%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,89 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,65, 0,92 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 11,72, 8,79 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 14,65, 7,69 Hz, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,25 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 533.
 25 Tiempo de retención 1,75 minutos.

Ejemplo 96:**4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

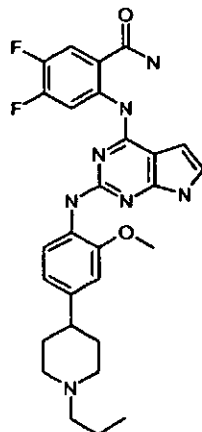
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,119 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida (0,350 g, 0,76 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-2-(metiloxi)anilina (0,21 g, 0,84 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,54 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,84 (dt, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,07 - 6,11 (m, 1H), 6,25 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,99 - 7,01 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,87 - 7,98 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 14,2, 8,0 Hz, 1H), 11,41 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); IEN-EM (M⁺) = 534.

Ejemplo 97:

- 15 **4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



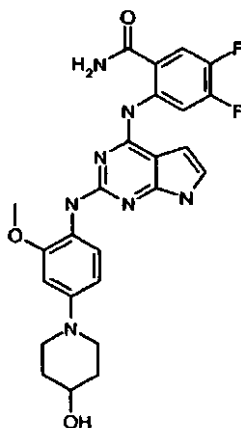
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,076 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida (0,225 g, 0,55 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (0,150 g, 0,60 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,65 (td, J = 12,0, 3,1 Hz, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,34 - 2,45 (m, J = 12,7, 5,2, 2,9 Hz, 1H), 2,64 - 2,74 (m, J = 6,1, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,91 (m, J = 9,0, 2,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,25 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 2H), 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,07 (dd, J = 14,3, 8,1 Hz, 1H), 11,38 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 98: -**4,5-difluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,123 g) a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (0,180 g, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,64 - 1,76 (m, 4 H), 1,94 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,25 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 14,3, 8,1 Hz, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 99:

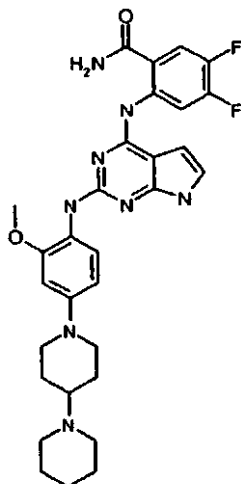
15 **4,5-difluoro-2-[(2-[[4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[[4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida (0,300 g, 0,654 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinol (0,220 g, 0,980 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,072 g, rendimiento de 22%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 - 1,54 (m, 2H), 1,83 (d, J = 6,78 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 11,81 Hz, 2H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,64 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,46 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 11,81, 9,06 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 14,28, 7,87 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 510.

Ejemplo 100:

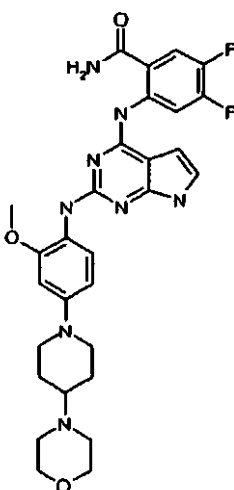
2-[(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida (0,250 g, 0,524 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (0,200 g, 0,681 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,124 g, rendimiento de 41%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,47 (d, J = 4,40 Hz, 4 H), 1,55 (d, J = 11,73 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 10,26 Hz, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 2,46 (s, 4 H), 2,60 (t, J = 11,36 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 12,46 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,21 (dd, J = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,98, 2,38 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 12,10, 9,16 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 14,11, 7,88 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 12,21 (s, 1H).

Ejemplo 101:

- 15 **4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

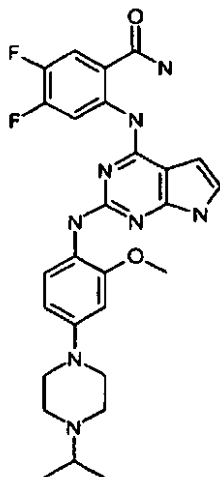


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida (0,250 g, 0,524 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]anilina (0,183 g, 0,63 mmol) y se aisló en forma de color amarillo (0,046 g, rendimiento de 15%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,44 - 1,56 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,09 Hz, 2H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 2,45 (s, 4 H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 4 H), 3,66 (d, J = 12,09 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,21 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,58

(s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,07 (dd, $J = 14,38, 8,33$ Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 579.

Ejemplo 102:

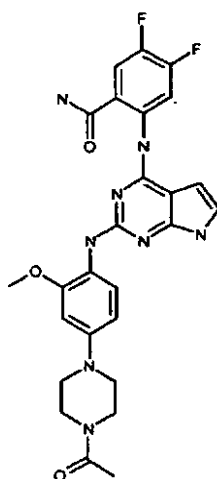
5 **4,5-difluoro-2-[(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida (0,250 g, 0,52 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (0,14 g, 0,58 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,069 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H), 2,56 (d, $J = 4,6$ Hz, 4 H), 2,60 - 2,69 (m, 1H), 3,08 (s, 4 H), 3,76 (s, 3H), 6,20 (dd, $J = 3,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 12,0, 8,9$ Hz, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 1H), 9,05 (dd, $J = 14,5, 8,1$ Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,19 (s, 1H); ESIMS(M+H)⁺ = 537.

15 **Ejemplo 103:**

2-[(2-[[4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida

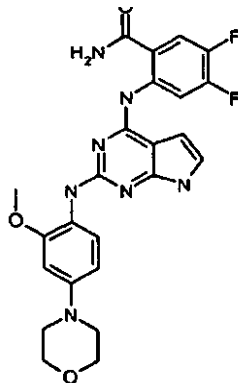


De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,5-difluorobenzamida (0,20 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-(4-acetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (0,18 g, 0,76 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color verde pálido (0,0763 g, 23% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,04 (s, 3H) 3,03 - 3,14 (m, 4 H) 3,58 (c, $J = 4,64$ Hz, 4 H) 3,80 (s, 3H) 6,22 (dd, $J = 3,48, 2,02$ Hz, 1H) 6,51 (dd, $J = 8,43, 2,57$ Hz, 1H) 6,67 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H) 6,92 - 6,97 (m, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,73 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,95 (dd, $J = 12,10, 8,80$ Hz, 1H) 8,30 (s, 1H) 9,07 (dd, $J =$

14,30, 8,07 Hz, 1H) 11,29 (s, 1H) 12,21 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 537.

Ejemplo 104:

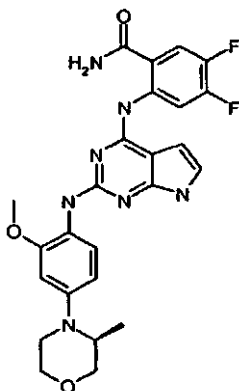
4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



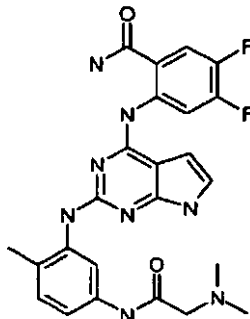
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,5-difluorobenzamida (0,300 g, 0,629 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)anilina (0,192 g, 0,943 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,017 g, rendimiento de 6%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 3,03 - 3,10 (m, 4 H), 3,70 - 3,76 (m, 4 H), 3,77 (s, 3H), 6,20 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3,39, 2,11 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 11,99, 9,06 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 14,01, 7,97 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 496.

Ejemplo 105:

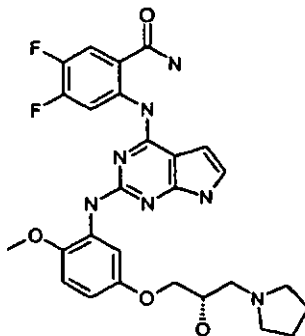
15 **4,5-difluoro-2-[(2-[(4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[(2-[(4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,5-difluorobenzamida (0,500 g, 1,05 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-2-(metiloxi)anilina (0,341 g, 1,57 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,120 g, rendimiento de 20%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 2,99 - 3,10 (m, 2H), 3,58 (ddd, J = 6,87, 3,85, 3,57 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,87 (ddd, J = 11,55, 3,67, 3,48 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,80, 2,57 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 11,91, 8,98 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 14,30, 8,07 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 12,20 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 510.

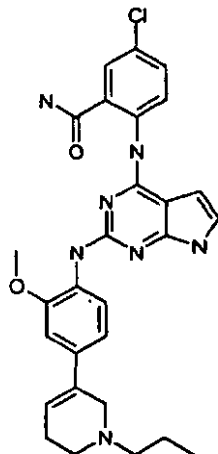
Ejemplo 106:**2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida**

- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-({5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida (0,300 g, 0,630 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y *N*-(3-amino-4-metilfenil)-*N,N*-dimetilglicinamida (0,200 g, 0,950 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,054 g, Rendimiento de 17%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 6 H), 2,99 (s, 2H), 6,20 - 6,24 (m, 1H), 6,94 - 6,97 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 11,72, 9,15 Hz, 1H), 8,29 - 8,32 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,03 (dd, *J* = 14,46, 8,24 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,29 (s, 1H). IEN-EM (M + H) 495. Tiempo de retención 1,57 minutos.

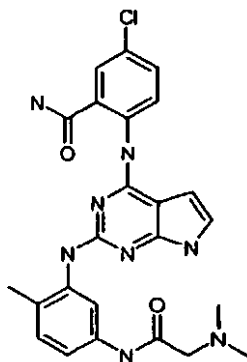
Ejemplo 107:**4,5-difluoro-2-[[2-({5-[[[(2*S*)-2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino] benzamida**

- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4,5-difluoro-2-[[2-({5-[[[(2*S*)-2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]oxi]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino] benzamida (0,108 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,5-difluorobenzamida (0,30 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y (2*S*)-1-[[3-amino-4-(metiloxi)fenil]oxi]-3-(1-pirrolidinil)-2-propanol (0,21 g, 0,75 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61 -1,67 (m, 4 H), 2,39 - 2,45 (m, 1H), 2,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,59 (dd, *J* = 12,1, 5,5 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,75 - 3,82 (m, 4 H), 3,84 - 3,93 (m, 2H), 4,76 - 4,85 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 3,5, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,08 (dd, *J* = 14,3, 8,1 Hz, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,27 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 554.

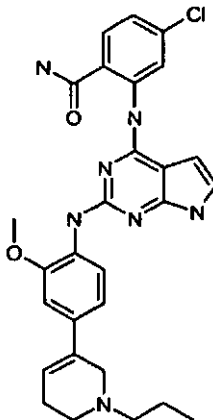
25

Ejemplo 108:**5-cloro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

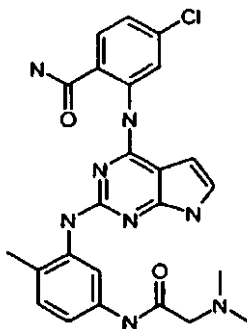
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-cloro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 5-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,30 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,23 g, 0,95 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,029 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,89 (t, J = 7,32 Hz, 3H) 1,50 - 1,61 (m, 2H) 2,27 (s, 2H) 2,54-2,55 (m, 6H) 3,89 (s, 3H) 6,15 (s, 1H) 6,28 (s, 1H) 6,93 - 7,03 (m, 4 H) 7,51 (d, J = 11,16 Hz, 1H) 7,61 (s, 1H) 7,82 - 7,92 (m, J = 2,20 Hz, 3H) 8,26 (d, J = 8,05 Hz, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,95 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 11,44 (s, 1H) 11,91 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 532.

Ejemplo 109:**5-cloro-2-[(2-[(5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

- 15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 5-cloro-2-[(2-[(5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 5-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,30 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y N¹-(3-amino-4-metilfenil)-N²,N²-dimetilglicinamida (0,20 g, 0,95 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,048 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,14 (s, 3H) 2,21 (s, 6 H) 2,99 (s, 2H) 6,20 (dd, J = 3,48, 1,83 Hz, 1H) 6,92 (dd, J = 3,39, 2,29 Hz, 1H) 7,09 - 7,20 (m, 2H) 7,35 (dd, J = 8,33, 2,11 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 7,79 - 7,90 (m, 2H) 8,18 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,90 (d, J = 8,97 Hz, 1H) 9,58 (s, 1H) 11,23 (s, 1H) 11,97 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 292.

Ejemplo 110:**4-cloro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

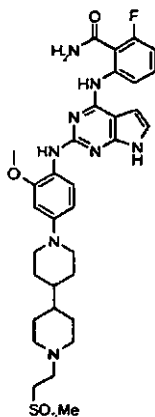
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-cloro-2-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,30 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)anilina (0,23 g, 0,95 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,033 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 7,33 Hz, 3H) 1,51-1,56 (m, 2H) 2,24-2,29 (s, 2H) 2,39-2,59 (m, 6H) 3,88 (s, 3H) 6,13 (s, 1H) 6,27-6,28 (m, 1H) 6,93 - 6,97 (m, 1H) 7,00 - 7,09 (m, 3H) 7,56 (s, 1H) 7,80-7,85 (m, 2H) 8,18 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 8,35 (s, 1H) 8,99 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 11,42 (s, 1H) 12,23 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 532.
- 10

Ejemplo 111:**4-cloro-2-[(2-[(5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

- 15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 4-cloro-2-[(2-[(5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,30 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y N-(3-amino-4-metilfenil)-N²,N²-dimetilglicinamida (0,20 g, 0,95 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,038 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,22 (s, 6 H) 3,00 (s, 2H) 6,23-6,24 (m, 1H) 6,94-6,96 (m, 2H) 7,11 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 7,35-7,38 (m, 1H) 7,72 - 7,74 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,79-7,81 (m, 1H) 8,26 (s, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,93 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 9,54 (s, 1H) 11,26 (s, 1H) 12,28 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 493.
- 20

Ejemplo 112:

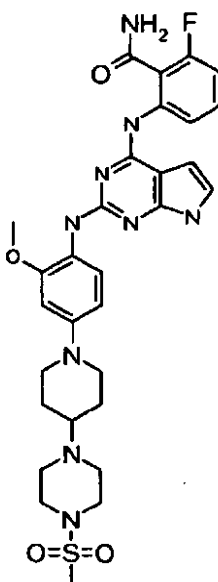
2-fluoro-6-((2-((2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida.



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-((2-((2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (0,180 g, rendimiento de 42%) a partir de 2-((2-cloro-7-((4-metilfenil)sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}anilina (0,40 g, 1,0 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ = 665, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 - 1,36 (m, 6 H), 1,66 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,81 (m, 2H), 1,85 - 1,94 (m, 2H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).

Ejemplo 113:

- 15 **2-fluoro-6-((2-((2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida**

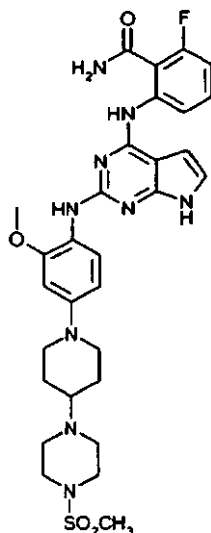


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-((2-((2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (0,346 g, rendimiento de 40%) a partir de 2-((2-cloro-7-((4-metilfenil)sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,250 g, 0,543 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,300 g, 0,815 mmol) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48-1,56 (m, 2H), 1,79 - 1,82 (m, 2H), 2,34 - 2,39 (m, 1H), 2,57 - 2,62 (m, 6 H), 2,82 (s, 3H), 3,05 - 3,08 (m, 4 H), 3,62 - 2,65 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,05 (s, 1H),

8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 638.

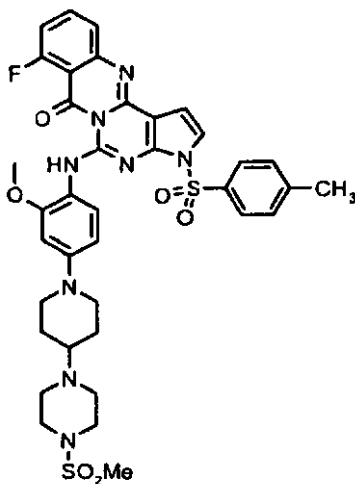
Ejemplo 113 (Preparación Alternativa)

2-fluoro-6-((2-((2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida



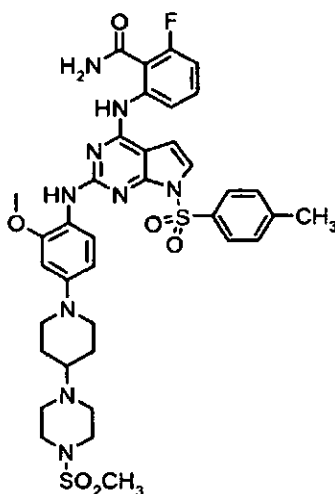
5

Etapa A/Intermedio D73: 8-fluoro-5-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil} fenil)amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5] pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



Una solución de hidrocloreuro de 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (3 g, 7,41 mmol) y 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (3 g, 6,52 mmol) en trifluoroetanol (200 ml) y HCl en dioxano (14,16 ml, 56,6 mmol) y KI (300 mg, 1,807 mmol) se agitó a 90 °C en un recipiente a presión de 300 ml tras una protección frente a explosiones durante 15 horas. Después de enfriar a ta, la solución se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (400 ml), la suspensión de color negro se añadió a CH₂Cl₂ (500 ml) las fases se separaron. La adición de salmuera (200 ml) ayudó a separar las fases orgánica y acuosa. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y después se suspendieron en CH₂Cl₂ (20 ml) y Et₂O (150 ml). El sólido se filtró para obtener 8-fluoro-5-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona en forma de un polvo de color marrón (4,5 g, 5,81 mmol, rendimiento de 89%). Este material se usó sin purificación adicional. IEN-EM (M+H)⁺ = 775,32 (100%).

Etapa B/Intermedio D74: 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida



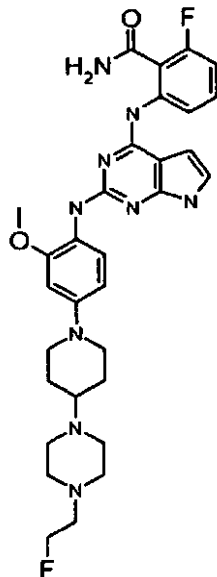
Una solución de 8-fluoro-5-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (4,5 g, 5,81 mmol) y NH_4OH acuoso a 30% (75 ml, 5,81 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml) se agitó a ta durante una noche en un matraz de fondo redondo de 200 ml. La solución se extrajo con acetato de etilo (250 ml) y salmuera (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron sobre Celite y se purificaron sobre SiO_2 (MeOH a 1-10% en CH_2Cl_2 y 0,1% de NH_4OH) para proporcionar 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (2,78 g, 3,51 mmol, rendimiento de 60%) en forma de una mezcla con muchos otros productos. El producto deseado fue el componente predominante. El peso del producto fue 2,78 gramos. IEN-EM (M+H)⁺ = 792,42 (100%). Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa C/Ejemplo 113 (Preparación Alternativa): 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida

Una suspensión de 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (2,78 g, 3,51 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml) en un matraz cerrado herméticamente de 200 ml se agitó en un baño a 85 °C durante 11 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron sobre Celite y se purificaron por cromatografía en columna sobre SiO_2 (MeOH a 1-10% en CH_2Cl_2 y 0,1% de NH_4OH) para proporcionar 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (1,0 g, 1,568 mmol, rendimiento de 44,7%). Este material se combinó en un matraz de fondo redondo de 100 ml con aproximadamente 600 mg de material purificado de otro lote. Se añadió THF (10 ml) y la suspensión se sometió a ultrasonidos durante 2 minutos. Se añadió éter (30 ml) y la suspensión se sometió a ultrasonidos durante 2 minutos. La suspensión se filtró y el sólido se recogió. El sólido se puso en la bomba de alto vacío a 0,5 torr durante 2 horas para proporcionar 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (1,4 g, 2,195 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,48-1,56 (m, 2H), 1,79 - 1,82 (m, 2H), 2,34 - 2,39 (m, 1H), 2,57 - 2,62 (m, 6 H), 2,82 (s, 3H), 3,05 - 3,08 (m, 4 H), 3,62 - 2,65 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,43 (dd, $J = 2,2, 8,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 638.

Ejemplo 114:

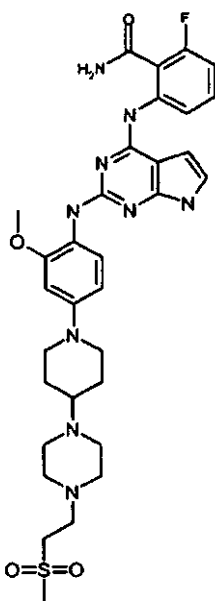
2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[4-{4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,245 g, rendimiento de 46%) a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,400 g, 0,87 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (0,496 g, 1,48 mmol). (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45-1,55 (m, 2H), 1,82 - 1,85 (m, 2H), 2,25 - 2,30 (m, 1H), 2,43 - 2,64 (m complejo, 12 H), 3,64 - 3,67 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,50 (dt, $J_{\text{HF}} = 47,7$ Hz, $J = 5,0$, 2H), 6,19 - 6,20 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 2,4$, 8,8 Hz, 1H), 6,61 (m agudo, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,29 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 606.

Ejemplo 115:

- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

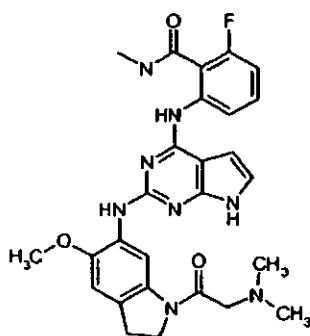


De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,165 g, rendimiento de 28%) a

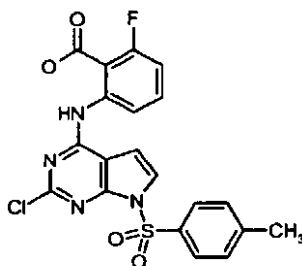
partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida (0,400 g, 0,87 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-(4-{2-(metilsulfonyl)etil}-1-piperazinil)-1-piperidinil)anilina (0,518 g, 1,31 mmol) (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45-1,55 (m, 2H), 1,82 - 1,85 (m, 2H), 2,24 - 2,30 (m, 1H), 2,40 - 2,68 (m complejo, 12 H complicado por pico de DMSO), 3,01 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 6,8$, 2H), 3,63 - 3,66 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,19 - 6,20 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,61 (m agudo, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,29 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 666.

Ejemplo 116

10 **2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**



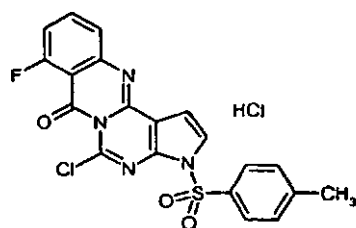
Etapa A/Intermedio D4: Ácido 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzoico



15 Una suspensión de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (50 g, 146 mmol) y ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (27,2 g, 175 mmol) (por ejemplo, de Acros Organics, Bélgica) en iPrOH (1200 ml) y 30 ml de DIEA se calentó a reflujo. Después de 1 h, la solución se volvió de un color pardo claro, momento en el que aproximadamente 450 ml de disolvente se eliminaron por destilación. La mezcla restante se trató con DIEA (90 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró adicionalmente eliminando más disolvente por destilación (400 ml durante 4 horas), después se continuó calentando a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un aceite pegajoso que se diluyó con EtOAc (1,3 l), después se lavó secuencialmente con una solución 1 N de HCl (2 x 500 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (500 ml). La disolución adicional de la fase orgánica separada con una solución saturada de NaCl (500 ml) condujo a la formación de un precipitado espeso. Toda la mezcla se filtró y el sólido se lavó con Et₂O. El sólido se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para obtener ácido 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}aminor)6-fluorobenzoico, en forma de un sólido de color amarillo (61,63 g, 92%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,37 (s, 3H), 6,67 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 6,71 -6,81 (m, 1H), 7,31 (td, $J = 8,33, 6,04$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 8,36 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 461,06.

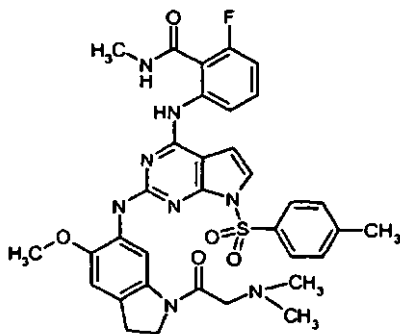
30

Etapa B/Intermedio D5: Hidrocloruro de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



5 Una suspensión de ácido 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzoico (33,05 g, 71,7 mmol) y THF (1000 ml) se trató con unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo puro (12,55 ml, 143 mmol). La suspensión fina resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se mantuvo a -5°C durante 17 horas. La suspensión fría se filtró, el sólido de lavó con THF frío, después se secó en un horno de vacío durante 4 horas a temperatura ambiente para obtener sal hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (-34,6 g, rendimiento cuantitativo -100%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,41 (s, 3H), 7,10 - 7,20 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 7,77 (td, $J = 8,20, 5,59$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); IEN-EM (M+H) $^+$ = 442,99 (100%).

Etapa C/Intermedio D6: 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



15 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (9,0 g, 18,78 mmol) y 1-[(dimetilamina)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inol-6-amina (5,85 g, 23,47 mmol) (que puede prepararse como se describe con respecto al Intermedio B95, descrito anteriormente), en tetrahidrofurano (600 ml), se mantuvo a 80°C durante 10 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió metilamina 2,0 M en THF (94 ml, 188 mmol) se añadió y la suspensión se agitó vigorosamente durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo y todos los sólidos se disolvieron rápidamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 para proporcionar 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (10,85 g, 15,80 mmol, 84%) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 2,32 (s, 3H), 2,73 (d, $J = 4,77$ Hz, 3H), 3,16 - 3,22 (m, 4 H), 3,72 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,54 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 4 H), 7,90 - 8,01 (m, 3H), 8,20 (d, $J = 16,86$ Hz, 2H), 8,43 (dd, $J = 4,58, 2,02$ Hz, 1H), 10,16 (s, 1H). IEN-EM (M+H) = 687.

30 Etapa D/Ejemplo 116: 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

35 Una solución de color pardo claro de 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (26 g, 37,9 mmol) preparada en múltiples lotes como se describe en la Etapa C anterior, en dioxano (900 ml) se trató con una solución acuosa 1 N de KOH (379 ml, 379 mmol). La mezcla resultante se calentó en un baño a 90°C durante 3 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2 N de NaOH (2 x 200 ml) y una solución saturada de NaCl (300 ml), después se concentró a una suspensión espesa. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con Et_2O . El filtrado se concentró a una suspensión, se filtró y se combinó con el residuo anterior para obtener 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color pardo claro. (16,9 g, 84%, Rendimiento). El filtrado restante se

concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (NH₃ a 0,2%)/CH₂Cl₂, proporcionando 1 g más (5%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,28 (s, 6 H), 2,82 (d, J = 4,40 Hz, 3H), 3,08 - 3,15 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,16 (t, J = 8,25 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,80 - 6,89 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,06 (s, 1H). IEN-EM (M+H) = 533.

Etapa D (alternativa)/Ejemplo 116^a (preparación de monohidrato) monohidrato de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida.

Una solución de color pardo claro de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (19,1 kg, 27,8 mol), un procedimiento de preparación que se describe en la Etapa C anterior, se suspendió en dioxano (191 l, 10 volúmenes) y se trató con una solución acuosa a 15% de KOH (76,4 l, 4 volúmenes). La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 85 °C). Una vez que la suspensión se volvió homogénea, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La supervisión durante el proceso, mostró después de 2 h la finalización. El calor se interrumpió y la suspensión se concentró para eliminar aproximadamente 80 l de disolvente. Se añadió agua (141 l) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró a través de centrifugación. El sólido se lavó con agua hasta que el filtrado se volvió transparente para obtener monohidrato 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color pardo claro (14,1 kg, rendimiento de 95%).

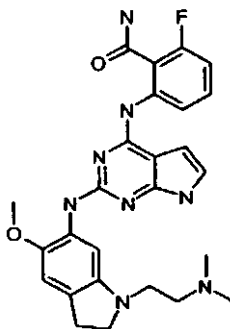
El análisis RMN confirmó la 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida. La difracción de rayos X en polvo confirmó la existencia del monohidrato, caracterizado por el diagrama que se muestra en la Figura 1, incluyendo los picos de la Tabla 1.

TABLA 1

2 theta (grad.)	espaciamiento de d (angstroms)
4,8	18,3
5,0	17,5
8,3	10,7
8,6	10,3

Ejemplo 117

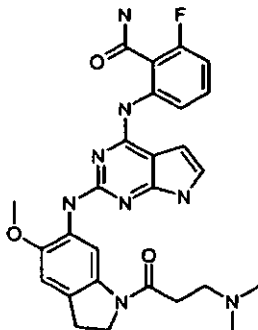
2-[(2-[[1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,127 g), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,065 g) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,044 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,23 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (t, J = 8,25 Hz, 2H), 2,95 - 3,06 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 2,36 - 2,45 (m, 2H), 2,13 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 505.

35

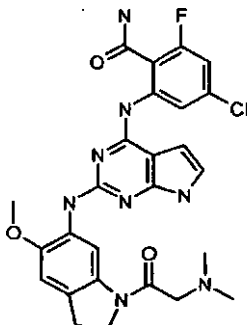
Ejemplo 118

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetil-*b*-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetil-*b*-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,300 g), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,200 g) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,086 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,25 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,78 - 6,87 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,42 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 2,46 - 2,58 (m, 4 H), 2,12 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

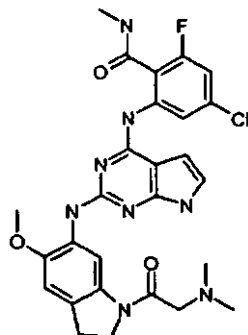
Ejemplo 119

- 15 **4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida**



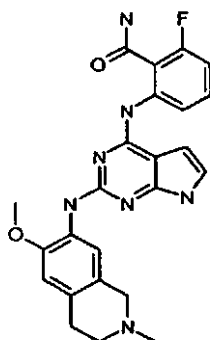
- Una suspensión de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,450 g), 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,260 g), yoduro potásico (0,005 g) y ácido clorhídrico, en forma de una solución 4,0 M en dioxano (3 ml) en 2,2,2-trifluoroetanol (20 ml), se mantuvo a 80 °C en un matraz a presión durante 12 horas. La reacción se enfrió, se vertió en bicarbonato sódico saturado (ac.)/cloruro de metileno, y la fase orgánica se recogió para dar un residuo a presión reducida y los sólidos obtenidos se trituraron con éter dietílico para proporcionar 10-cloro-5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-3,12-dihidro-7H-6l⁵-pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7-ona (0,350 g) en forma de un sólido de color naranja. Los filtrados restantes se conservaron para la síntesis de 4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida posterior. Los sólidos triturados se repartieron entre tetrahidrofurano (30 ml) e hidróxido de amonio acuoso a 27% (30 ml) y se agitaron vigorosamente durante 24 horas. La solución se lavó con salmuera/acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadieron a un vial para microondas con hidróxido sódico 2,0 N (8 ml). La mezcla se mantuvo con agitación rápida en irradiación con microondas a 120 °C durante 8 minutos, se enfrió, se vertió en acetato de etilo/tetrahidrofurano/ bicarbonato sódico saturado, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,052 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 10,81, 2,02 Hz, 1H), 6,97 - 6,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,21 (dd, *J* = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,62 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 3,09 (t, *J* = 8,60 Hz, 2H), 2,21 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 553.

Ejemplo 120

4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

- 5 El residuo obtenido de la concentración de los filtrados generados a partir de la síntesis de 4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida anterior se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió metilamina 2,0 M en THF (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 horas y después se concentró un residuo a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadieron a un vial para microondas con hidróxido sódico 2,0 N (8 ml). La mezcla se mantuvo con agitación rápida en irradiación con microondas a 120 °C durante 8 minutos, se enfrió, se vertió en acetato de etilo/tetrahidrofurano/bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se recogió a un residuo a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,078 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 11,31 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H), 8,49 - 8,56 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 10,26, 1,83 Hz, 1H), 6,96 - 7,00 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,21 - 6,28 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,09 (t, *J* = 8,62 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 4,77 Hz, 3H), 2,21 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 567.

Ejemplo 121

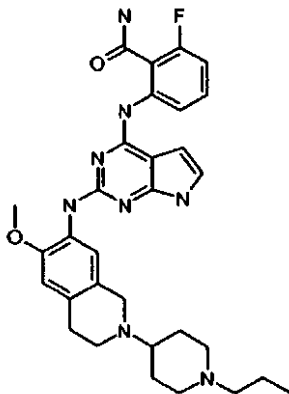
2-fluoro-6-[(2-[[2-metil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida

- De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-metil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,300 g), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-metil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,165 g) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,094 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 11,34 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 3,67, 2,20 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 10,63, 8,43 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,25 (dd, *J* = 3,67, 1,83 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,76 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 5,68 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). IEN-EM (M+H)⁺ = 462.

30

Ejemplo 122

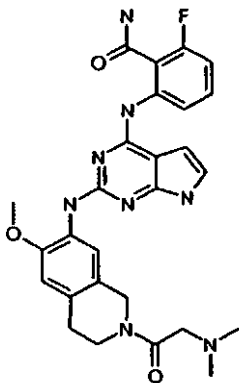
2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,350 g), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 6-(metiloxi)-2-(1-propil-4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,346 g) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,212 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,32 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,33 - 7,51 (m, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 3,48, 2,02 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,90 (d, J = 11,00 Hz, 2H), 2,71 (s, 4 H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 2,20 (t, J = 6,97 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 12,83 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 10,63 Hz, 2H), 1,33 - 1,57 (m, 4 H), 0,84 (t, J = 7,33 Hz, 3H). IEN-EM (M+H)⁺ = 573.

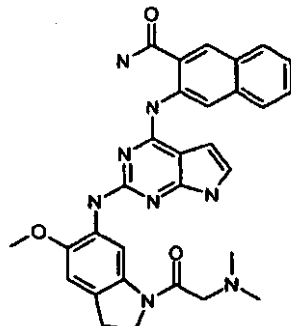
Ejemplo 123

- 15 2-[[2-[[2-(N,N-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



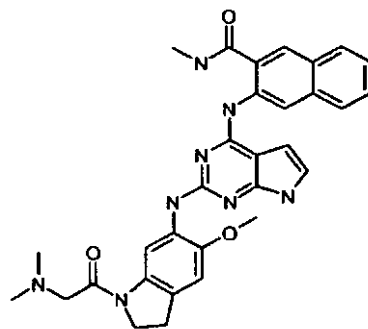
- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[2-(N,N-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,300 g), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-[[dimetilamino]acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,214 g) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,125 g); ¹H, 80 °C, RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 11,20 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,48 (c, J = 7,82 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,32 - 3,44 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,22 (s, 6 H), 1,09 (t, J = 6,23 Hz, 1H). Muchos picos anchos/sin rasgos distintivos debidos a constituyentes rotaméricos. IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 124

3-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftatenocarboxamida

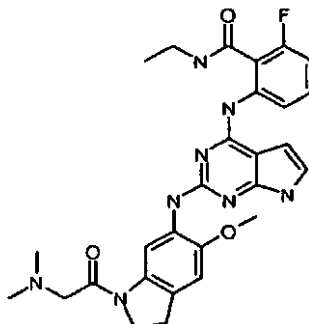
5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 3-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-

6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftalenocarboxamida a partir de 3-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2-naftalenocarboxamida (0,300 g), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,175 g) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,073 g). Los filtrados generados tras la trituración de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-3,14-dihidro-7H-6⁵-benzo[g]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7-ona se preservaron y se usaron más adelante; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,77 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,25 (dd, *J* = 3,11, 1,83 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,99 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 551.

15 **Ejemplo 125****3-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-metil-2-naftalenocarboxamida**

20 Los filtrados que contenían 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-3,14- dihidro-7H-6⁵-benzo[g]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7-ona (generada anteriormente) se recogieron para dar un residuo a presión reducida, se redisolvió en tetrahidrofurano y se añadió metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se agitó durante 12 horas y todos los sólidos se evaporaron a presión reducida para generar 3-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-metil-2-naftalenocarboxamida en bruto de pureza suficiente para su uso directamente en las transformaciones posteriores. A una solución de 3-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-metil-2-naftalenocarboxamida (100 mg, 0,139 mmol) en MeOH/THF (1:1, 10 ml) se le añadió metóxido sódico (113 mg, 2,087 mmol). La solución resultante se calentó a 80 °C durante 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaCl acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar 3-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-metil-2-naftalenocarboxamida en forma de un sólido de color amarillo (0,055 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,42 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,89 - 9,00 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,42 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 3,02, 1,74 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 8,42 Hz, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 2,00 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 565.

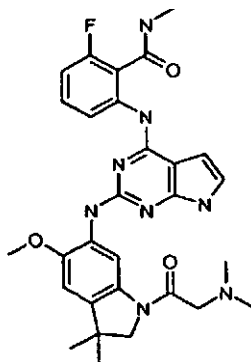
Ejemplo 126

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-6-fluorobenzamida

- 5 Dos suspensiones separadas de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (6,25 g, 13,59 mmol), 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (3,90 g, 15,63 mmol), KI (2,256 g, 13,59 mmol) y HCl (solución 4,0 M en dioxano, 13,59 ml, 54,4 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (200 ml) se calentaron a 90 °C durante 16 horas en matraces a presión cerrados herméticamente. Las reacciones se enfriaron, se combinaron y se vertieron en diclorometano/bicarbonato sódico saturado y las fases orgánicas se recogieron a un residuo a presión reducida y se trituraron con éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (15 g, 22,9 mmol, 84%). Una solución de la 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 0,763 mmol) y etilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (2,67 ml, 5,34 mmol) en THF(10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se destiló sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-6-fluorobenzamida (275 mg, 0,392 mmol, 51,5%) en forma de un sólido de color pardo pálido. Una suspensión de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-6-fluorobenzamida (.275 g, 0,392 mmol) en 1,4-dioxano/NaOH 2,0 N se calentó a 120 °C durante 11 minutos en un microondas. La solución resultante se vertió en acetato de etilo/cloruro sódico saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-6-fluorobenzamida (150 mg, 0,274 mmol, 70%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,21 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,34 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,42 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,07 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 2,21 (s, 6 H), 0,97 - 1,13 (m, 3H). IEN-EM (M+H)⁺ = 547.

Ejemplo 127

- 30 **2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**

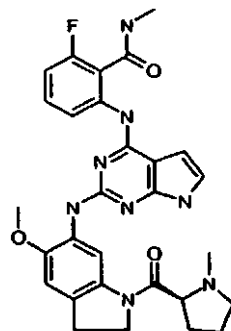


- Una solución de hidrocloreuro de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 1,043 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (333 mg, 1,200 mmol) en THF (8 ml) se calentó a 75 °C en un vial a presión cerrado herméticamente durante 16 horas. La solución se concentró a presión reducida, se suspendió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se recogió a un residuo a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-

metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5] pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,472 g, 0,690 mmol, 66,2%) en forma de un sólido de color amarillo grisáceo pálido. Una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[[4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,472 g, 0,690 mmol) y metilamina 2,0 M en THF (2,76 ml, 5,52 mmol) en THF (40 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida, se redisolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió a un vial apto para microondas con NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml). Los contenidos se calentaron a 120 °C en irradiación por microondas con agitación rápida durante 12 minutos, se enfriaron a temperatura ambiente y se vertieron en THF/acetato de etilo/saturado/bicarbonato sódico (ac.). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-3,3-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,202 g, 0,360 mmol, 52,2%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,26 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 4,61 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 2H), 6,85 - 6,93 (m, 1H), 6,21 - 6,32 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,41 Hz, 3H), 2,24 (s, 6 H), 1,32 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

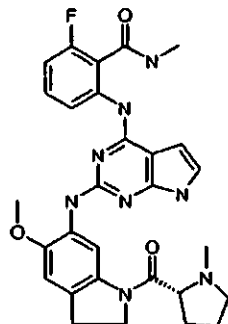
Ejemplo 128

2-fluoro-*N*-metil-6-[[2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-*L*-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida

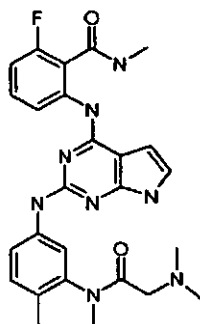


Una suspensión de hidrocloruro de 5-cloro-8-fluoro-3-[[4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (550 mg, 1,147 mmol) y 5-(metiloxi)-1-(1-metil-*L*-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (363 mg, 1,320 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (50 ml) se mantuvo a 90 °C durante 2 horas. La solución se enfrió, se vertió en diclorometano/bicarbonato sódico saturado y la fase orgánica se recogió para dar un residuo a presión reducida. La trituración con éter dietílico proporcionó 8-fluoro-5-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-*L*-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-3-[[4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,390 g, 0,572 mmol, 49,9%) en forma de un sólido de color amarillo pálido contaminado con 25% del trifluoroetil éster de anillo abierto correspondiente. Esta mezcla (0,390 g, 0,572 mmol) se disolvió directamente en tetrahydrofurano (50 ml) y se añadió MeNH₂ 2,0 M en THF (2,86 ml, 5,72 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado (ac.) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml)/NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml) y se mantuvo a 120 °C con calentamiento por microondas durante 12 minutos. El vial se enfrió y sus contenidos se diluyeron con THF/EtOAc/cloruro sódico saturado (ac.). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-fluoro-*N*-metil-6-[[2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-*L*-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,096 g, 0,172 mmol, 30,0%) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 11,27 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,63 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 6,83 - 6,92 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 3,31, 1,91 Hz, 1H), 4,07 - 4,30 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,18 - 3,27 (m, 1H), 3,07 - 3,16 (m, 2H), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,61 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 1,77 (m, 4 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 559.

40

Ejemplo 129**2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

- 5 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (550 mg, 1,147 mmol) y 5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (363 mg, 1,320 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (50 ml) se mantuvo a 80 °C durante 2 horas. La solución se enfrió, se vertió en bicarbonato sódico saturado/diclorometano, y la fase orgánica se recogió para dar un residuo a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 8-fluoro-5-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (425 mg, 0,623 mmol, 54,3%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una solución de 8-fluoro-5-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (425 mg, 0,623 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió MeNH₂ 2,0 M en THF (3,12 ml, 6,23 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado (ac.) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml)/NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml) y se mantuvo a 120 °C con calentamiento por microondas durante 12 minutos. El vial se enfrió y sus contenidos se diluyeron con THF/EtOAc/cloruro sódico saturado (ac.). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-D-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,205 g, 0,367 mmol, 58,9%) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,27 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (t, J = 9,30 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 3,51, 1,91 Hz, 1H), 4,08 - 4,26 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17 - 3,23 (m, 1H), 3,12 (t, J = 7,62 Hz, 2H), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 2,80 (d, J = 4,21 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 1,70 - 1,85 (m, 4 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 559.

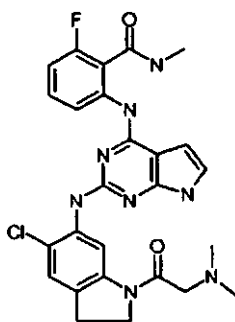
Ejemplo 130**2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida**

- 30 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,600 g, 1,252 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,274 g, 1,252 mmol) se mantuvo a 70 °C en tetrahidrofurano (20 ml) en un tubo a presión durante 16 horas. La reacción se enfrió, se abrió, se concentró a presión reducida y se redisolvió en cloruro de metileno/2,2,2-trifluoroetanol (aprox. 15 ml). Se añadió bicarbonato sódico saturado se añadió y todos los sólidos se disolvieron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,696 g, 1,112 mmol, 89%) en forma de un sólido amarillo. Una suspensión de 5-[[1-(N,N-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-

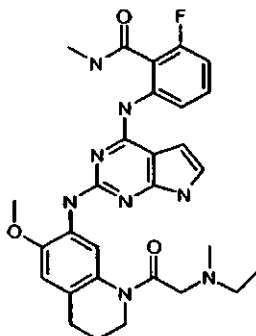
7(3H)-ona (0,696 g, 1,112 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con metil amina 2,0 M/THF (3,34 ml, 6,67 mmol) y todos los sólidos se disolvieron en 24 horas. La solución se vertió en bicarbonato sódico saturado/EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml)/NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml) y se mantuvo a 120 °C con calentamiento por microondas durante 12 minutos. La solución se enfrió, se vertió en acetato de etilo/THF/cloruro sódico saturado (ac.) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,230 g, 0,458 mmol, 41,1%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,22 Hz, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 6,85 - 7,01 (m, 3H), 6,29 (dd, *J* = 3,41, 1,81 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,23 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,99 - 3,12 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,61 Hz, 3H), 2,27 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 131

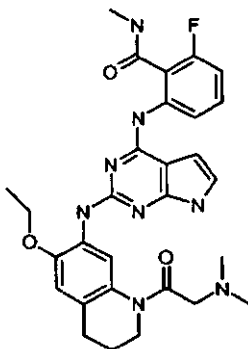
2-[(2-[[5-cloro-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,550 g, 1,147 mmol) y 5-cloro-1-[(dimetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,291 g, 1,147 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se mantuvo a 80 °C en un recipiente a presión durante 16 horas. El recipiente se enfrió, se eliminó THF a presión reducida y los sólidos se repartieron entre cloruro de metileno/trifluoroetanol/bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se recogió a un residuo a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar 5-[[5-cloro-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,550 g, 0,833 mmol, 72,6%) en forma de un sólido de color verde razonablemente puro (aprox. 70-80%). Una solución de 5-[[5-cloro-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,550 g, 0,833 mmol) y metilamina 2,0 M/THF (2,500 ml, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se destiló directamente sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el tosílato intermedio en forma de una espuma de color amarillo. Este intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió a un vial para microondas con NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml). El calentamiento por microondas a 120 °C durante 12 minutos se siguió de refrigeración, disolución con acetato de etilo/bicarbonato sódico saturado/THF, y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-[(2-[[5-cloro-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,068 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,31 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,63 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, *J* = 3,01 Hz, 1H), 6,83 - 6,92 (m, 1H), 6,26 (dd, *J* = 3,41, 1,81 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,09 - 3,17 (m, 2H), 2,80 (d, *J* = 4,61 Hz, 3H), 2,24 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 537.

Ejemplo 132**2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida**

- 5 Una solución de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 1,043 mmol) y 1-[[etil(metil)amino]acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (289 mg, 1,043 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se calentó a 90 °C en un recipiente a presión y se mantuvo durante 3 horas. El vial se enfrió y sus contenidos se vertieron en bicarbonato sódico saturado/cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se recogió para dar un residuo a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido de color amarillo (aprox. 310 mg). El sólido se suspendió en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió metilamina 2,0 M en THF (5,22 ml, 10,43 mmol). La solución se agitó durante 16 horas y se concentró a un sólido a presión reducida para proporcionar 2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (310 mg, 0,434 mmol, 41,6%) en forma de un sólido amarillo. Una solución de 2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (310 mg, 0,434 mmol) en 1,4-dioxano (8,00 ml) se añadió a un vial para microondas junto con NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml). El vial se cerró herméticamente y los contenidos se calentaron a 120 °C durante 12 minutos. La reacción se enfrió, se abrió y se vertió en acetato de etilo/THF/cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (0,085 g, 0,152 mmol, 35,0%) en forma de un sólido de color violeta pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,34 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 4,21 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 1H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,74 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,71 -1,89 (m, 2H), 0,74 (s, 3H). IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

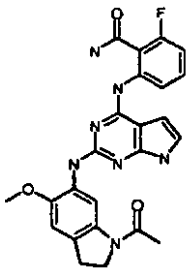
Ejemplo 133**2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida**

- 30 Una suspensión de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (550 mg, 1,147 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (318 mg, 1,147 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 75 °C en un recipiente a presión durante 16 horas. Todos los volátiles se eliminaron y los sólidos se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se recogió a un residuo a presión reducida y los sólidos derivados se trituraron con éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(N,N-dimetilglicil)-6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]

pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (548 mg, 0,801 mmol, 69,8%) en forma de un sólido amarillo. Una solución de 5-
 {[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino}-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2,3':4,5]
 pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,548 g, 0,801 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con metilamina en
 THF (2,0 M) (3,21 ml, 6,41 mmol) y se agitó durante 16 horas. Se añadió Celite, todos los volátiles se eliminaron a
 5 presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-
 6-(etiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-
 N-metilbenzamida (310 mg). El tosilato se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml)/NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml), se añadió a un vial
 para microondas y se calentó con microondas a 120 °C durante 12 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con
 10 acetato de etilo/cloruro sódico saturado (ac.) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó
 sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(etiloxi)-
 1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida (0,110 g, 0,196
 mmol, 24,48%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,37 (s, 1H), 10,10 (s,
 1H), 8,47 - 8,57 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,82 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,01
 Hz, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,29 (dd, *J* = 3,41, 1,81 Hz, 1H), 4,03 - 4,17 (m, 2H), 3,70 (t, *J* = 6,72 Hz,
 15 2H), 3,20 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,41 Hz, 3H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,09 (t, *J* = 9,43 Hz, 6 H), 1,77 - 1,92 (m, 2H), 1,37 (t,
J = 6,82 Hz, 3H). IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

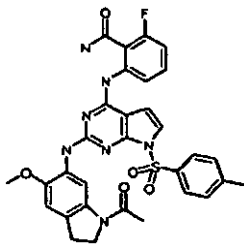
Ejemplo 134

2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida.



20

Etapa A/Intermedio D7: 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida



Una suspensión de 1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (212 mg, 2 mmol), 2-((2-cloro-7-[(4-
 25 metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (836 mg, 1,8 mmol), KI (5,6 mg, 0,03
 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se trató con una solución 4 N de HCl en dioxano (1,8 ml, 7,2 mmol). La mezcla
 de reacción se calentó a 80 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente, después se dejó enfriar
 a ta. La mitad de la mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml) y una solución acuosa a 27% de NH₄OH (100
 ml). Después de agitar a ta durante una noche la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se
 30 sometió a ultrasonidos en CH₂Cl₂ (10 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de
 sílice usando THF a 8-10%/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-
 metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo
 (192 mg, 34% en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H),
 3,73 (s, 3H), 4,15 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 3,85 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 9,25 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15-7,40 (m,
 35 4H), 7,90-7,99 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); IEN-EM
 (M+H)⁺ = 630,13.

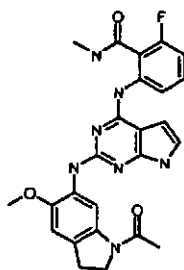
Etapa B/Ejemplo 134 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-
 6-fluorobenzamida.

Una solución de 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-
 40 d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (104 mg, 0,17 mmol) en metanol (10 ml) y THF (20 ml) se trató con una
 solución de metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 3,3 ml, 1,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 días,

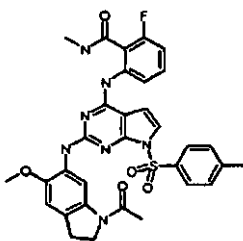
después se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 0-5% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (63 mg, 81%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,13 (s, 3H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,88 (J=9,71 Hz, 9,34 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,27-7,37 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,29 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 475,99.

Ejemplo 135

2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida.



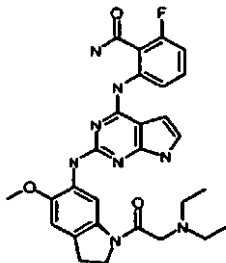
Etapa A/Intermedio D8: 2-((2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida



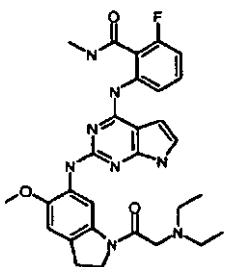
La mitad restante de la mezcla de reacción de la preparación de 2-((2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida se diluyó con THF (100 ml) y una solución de metilamina (2 M, 9 ml), 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a ultrasonidos en CH₂Cl₂ (15 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando THF a 10%/CH₂Cl₂ para obtener 2-((2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo (236 mg, 41% en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,19 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,15 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 9,25 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,17-7,41 (m, 4H), 7,93 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,98 (J=8,42 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,36-8,52 (m, 1H), 10,16 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 644,20.

Etapa B/Ejemplo 135 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida

Una solución de 2-((2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida (130 mg, 0,2 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (20 ml) se trató con una solución de metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 4 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 0-5% de MeOH (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-acetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color beige (73 mg, 75%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,13 (s, 3H) 2,80 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,12 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,10 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,28 Hz, 1H), 6,86-6,98 (m, 3H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,27 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 489,98.

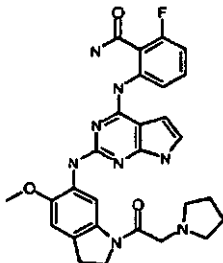
Ejemplo 136**2-[(2-[[1-(*N,N*-dietilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida**

- 5 Una mezcla de 1-[(dietilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (200 mg, 0,72 mmol) y 2-[(2-cloro-7-
 [(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (330 mg, 0,71 mmol) y una solución 4
 N de HCl en dioxano (0,7 ml, 2,87 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se calentó durante 8 h en un recipiente
 cerrado herméticamente a 80 °C. Después de dejar enfriar a tea, la mitad de la mezcla de reacción se diluyó con
 THF (80 ml) y una solución acuosa a 27% de NH₄OH (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se
 10 concentró. El residuo se recogió sobre CH₂Cl₂ (200 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía
 sobre gel de sílice usando NH₃ 0,5 M a 20% en dioxano/THF. El producto se disolvió en THF (10 ml) y THF (20 ml) y
 se trató con una solución de metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 4 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó
 durante 2 días, se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 4%
 15 (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂, después se trituró usando Et₂O (15 ml) para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dietilglicil)-5-
 (metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un
 sólido de color amarillo (41 mg, 20% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 6,68 Hz, 6H),
 2,58 (s a, 4H), 3,12 (t, *J* = 8,15 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,24 (t, *J* = 8,15 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 9,43 Hz, 1H),
 6,96 (s, 2H), 7,31 (c, *J* = 7,94 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H),
 10,56 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), falta una señal de CH₂ con 2 protones, puede estar solapada por un pico de agua en la
 20 muestra; IEN-EM (M+H)⁺ = 547,38.

Ejemplo 137**2-[(2-[[1-(*N,N*-dietilglicil)-5-metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**

- 25 La mitad restante de la mezcla de reacción de la preparación de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dietilglicil)-5- (metiloxi)-2,3-dihidro-1H-
 indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida se diluyó con THF (100 ml) y una solución
 de metilamina (1 M en THF, 10 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se
 sometió a ultrasonidos en CH₂Cl₂ (10 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
 usando MeOH a 0-5% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂. El producto se disolvió en THF (10 ml) y MeOH (20 ml) y se
 30 trató con una solución de metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 4 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2
 días, después se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 4%
 (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dietilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-
 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 30%
 en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,15 Hz, 6 H) 2,58 (c, *J* = 6,72 Hz, 4 H) 2,80 (d, *J* =
 4,77 Hz, 3H), 3,12 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,24 (t, *J* = 8,43 Hz, 2H), 6,27 (dd, *J* = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,76 -
 7,03 (m, 3H), 7,26 - 7,39 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,16 (s, 1H),
 11,26 (s, 1H), falta una señal de CH₂ con 2 protones, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-
 35 EM (M+H)⁺ = 561,27.

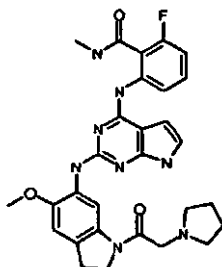
Ejemplo 138

2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

- 5 Una suspensión de color blanco de 5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (250 mg, 0,91 mmol) y 2-([2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (501 mg, 1,09 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol se calentó a 80 °C durante 17 h. La mitad de la mezcla resultante se diluyó con THF (100 ml) y una solución acuosa a 27% de NH₄OH (100 ml) y se agitó durante 1 día. Los volátiles orgánicos se evaporaron y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en THF, se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 0-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂. El producto en bruto se recogió sobre THF (20 ml) y una solución de NaOMe (0,5 M en MeOH, 6 ml, 3 mmol) y se mantuvo a ta durante 1 día. La mezcla resultante se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 0-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂, para obtener 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (85 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 (s a, 4H), 2,51 (s a, 4H), 3,01-3,14 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,05-4,18 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,81 (t, J = 9,34 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,20-7,32 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,24 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 545,25.

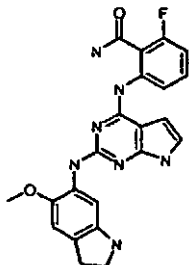
Ejemplo 139

- 20 **2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

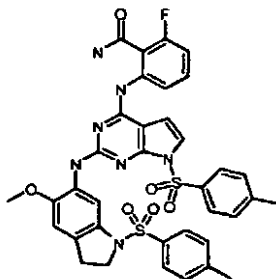


- La mitad restante de la mezcla de reacción de la preparación de 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se diluyó con THF y una solución de MeNH₂ (2 M en THF, 10 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. Se añadió agua (20 ml), seguido de una solución de MeNH₂ (1 M en THF, 6 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días, los volátiles orgánicos se evaporaron y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 0-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂. El producto en bruto se recogió sobre THF (20 ml) y una solución de NaOMe (2 M en MeOH, 10 ml, 20 mmol) y se mantuvo a ta durante 1 día. Se añadió más cantidad de solución de NaOMe (2 M en MeOH, 6 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color pardo (48 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 (s a, 4H), 2,78 (s a, 4H), 2,80 (s a, 3H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08-4,23 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,84-7,02 (m, 3H), 7,24-7,38 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,27 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 559,26.

Ejemplo 140

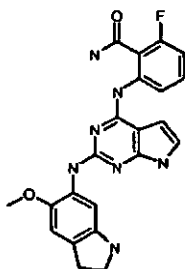
2-fluoro-6-[(2-[[1-glicil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

- 5 Etapa A/Intermedio D9: 2-fluoro-6-({2-({5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida



- 10 Una mezcla de 5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (4,0 g, 12,5 mmol), 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (8,6 g, 18,79 mmol) y una solución 4 N de HCl en dioxano (16 ml, 62,5 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (250 ml) se calentó durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃, la suspensión resultante se filtró y los sólidos se recogieron en THF (1 l). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró. El sólido resultante de color naranja se disolvió en THF (250 ml), se añadió una solución acuosa a 27% de NH₄OH (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los volátiles orgánicos se evaporaron y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron sobre Celite y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando THF a 0-2%/CH₂Cl₂ para obtener 2-fluoro-6-({2-({5-(metiloxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida en forma de un sólido de color amarillo (2,8 g, 30% en 2 etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 742,17.

- 20 Etapa B/Ejemplo D10: 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

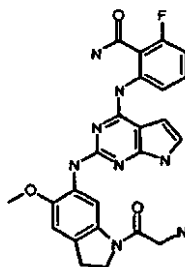


- 25 A una solución desgasificada de naftaleno (14 g, 109 mmol) en THF (300 ml) se añadieron cubitos de sodio (2,6 g, 108 mmol). Los cubitos se trituraron y después se agitaron durante 4 h. Un total de 60 ml de la solución de color verde intenso resultante se añadieron gota a gota a una solución a -78 °C de 2-fluoro-6-({2-({5-(metiloxi)-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)benzamida (3,7 g, 4,99 mmol) en THF (100 ml). Después, se añadió agua (5 ml), la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se filtró. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (710 mg, 33%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,88 (t, $J = 8,33$ Hz, 2H), 3,39 (t, $J = 8,15$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,07 (s a, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,89-7,02 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (c, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,39 (s, 1H); IEN-EM (M+H) $^+$ = 434,17.

Ejemplo 141

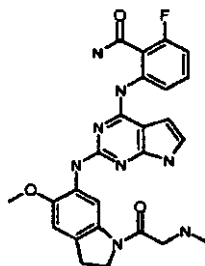
5 2-fluoro-6-[(2-[[1-glicil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



Una solución a -40 °C de 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (70 mg, 0,16 mmol) en THF (20 ml) se trató con una solución de cloruro de bromoacetilo (25 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml). Después de 5 min, se añadió una solución acuosa a 27% de NH_4OH y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con Et_2O para obtener 2-fluoro-6-[(2-[[1-glicil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color gris (67 mg, 86%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,07-3,19 (m, 2H), 3,44, (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,97-4,10 (m, 2H), 6,23, (s, 1H), 6,82-7,04 (m, 3H), 7,27-7,41 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 7,61$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), falta una señal de CH_2 con 2 protones, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-EM (M+H) $^+$ = 491,26.

Ejemplo 142

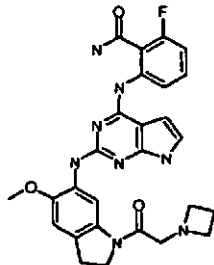
20 2-fluoro-6-[(2-[[1-(N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



Una solución a -40 °C de 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (250 mg, 0,58 mmol) en THF (50 ml) se trató con una solución de cloruro de bromoacetilo (95 mg, 0,61 mmol) en THF (1 ml). Un tercio de la mezcla de reacción se trató con una solución de metilamina (2 M en THF, 4 ml, 8 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla resultante se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH_3)/ CH_2Cl_2 para obtener 2-fluoro-6-[(2-[[1-(N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (54 mg, 56%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,03-4,15 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 9,34$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,23-7,38 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,49-8,60 (m, 2H), 10,56 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), falta una señal de CH_2 con 2 protones, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-EM (M+H) $^+$ = 505,07.

Ejemplo 143

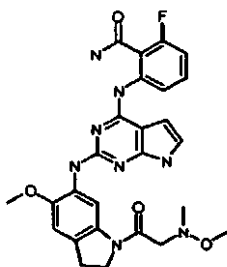
2-[(2-[[1-(1-azetidilacetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



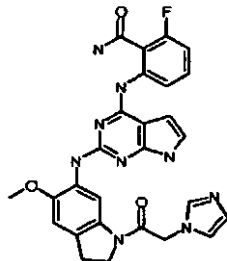
- 5 Un tercio de la mezcla de reacción de la preparación de 2-fluoro-6-[(2-[[1-(N- metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3- dihidro-1H-
indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se trató con azetidina (0,2 ml) y se mantuvo a ta
durante 17 h. La mezcla resultante se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-(1-azetidilacetil)-5-(metiloxi)-2,3-
10 dihidro-1H- indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color
amarillo (72 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15-2,27 (m, 2H), 3,11-3,23 (m, 2H), 3,72 (t, J = 7,42 Hz,
4H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,07 (t, J = 8,24 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,99 (s, 1H),
7,31 (c, J = 7,69 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,27 (s,
1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 531,38.

Ejemplo 144

- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[1-[N-metil-N-(metiloxi)glicil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



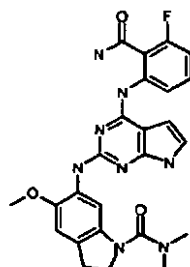
- Un tercio de la mezcla de reacción de la preparación de 2-fluoro-6-[(2-[[1-(N- metilglicil)-5-(metiloxi)- 2,3-dihidro-1H-
indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida se trató con N,O-dimetilhidroxilamina (145 mg, 2,37
20 mmol) y KI (90 mg, 0,54 mmol). Después de 1 h, la mezcla resultante se concentró sobre Celite y se purificó por
cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-fluoro-6-[(2-
{[1-[N-metil-N-(metiloxi)glicil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (43 mg 42%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,59
25 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,22 (t, J = 8,26 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,81-6,92
(m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,28-7,40 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,42 Hz,
1H), 8,63 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,31 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 535,18.

Ejemplo 145**2-fluoro-6-[(2-[[1-(1H-imidazol-1-ilacetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

- 5 Una solución a -40 °C de 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (70 mg, 0,16 mmol) en THF (10 ml) se trató con una solución de cloruro de bromoacetilo (31 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml), seguido de imidazol (10 ml) y DIPEA (1 ml). Después de 3 días, la mezcla resultante se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂. El producto en bruto se disolvió en THF (150 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una
- 10 solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), una solución saturada de NaCl (100 ml) y una mezcla de agua (50 ml) y una solución saturada de Na₂CO₃ (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ para obtener 2-fluoro-6-[(2-[[1-(1H-imidazol-1-ilacetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 83%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,18 (t, J = 8,15 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,18 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,78-6,94 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,29 (c, J = 7,69 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), falta una señal de CH₂ con 2 protones, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-EM (M+H)⁺ = 542,11.

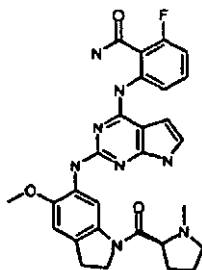
Ejemplo 146

- 20 **6-[[4-[[2-(aminocarbonil)-3-fluorofenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino]-N,N-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida**

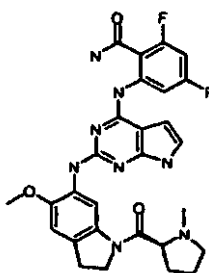


- 25 Una mezcla de de 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (67 mg, 0,15 mmol) y CDI (30 mg, 0,18 mmol) en THF (4 ml) se agitó durante 15 min, después se trató con una solución de metilamina (2 M en THF, 4 ml, 8 mmol) y se calentó durante 2 días en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C. Se añadió más cantidad de metilamina (2 M en THF, 5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 22 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (50 ml), agua (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron sobre Celite, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para
- 30 obtener 6-[[4-[[2-(aminocarbonil)-3-fluorofenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino]-N,N-dimetil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (43 mg, 55%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,83 (s, 6H), 2,94 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 3,73-3,86 (m, 5H), 6,18-6,28 (m, 1H), 6,84-6,95 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,21 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 505,15.

35

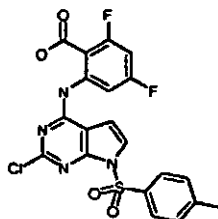
Ejemplo 147**2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

- 5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (380 mg, 0,858 mmol) y 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (236 mg, 0,858 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (15 ml) se calentó a 80 °C durante 30 minutos, después se dejó enfriar a ta, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en THF (60 ml) y se diluyó con una solución acuosa a 30% de NH₄OH (200 ml). La mezcla resultante se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en THF (25 ml) y MeOH (25 ml), y se trató con metóxido sódico (456 mg, 8,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), una solución saturada de NaCl (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (144 mg, 32%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66-1,85 (m, 3H), 2,06-2,34 (m, 5H), 2,89-3,04 (m, 1H), 3,04-3,26 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,07-4,32 (m, 2H), 6,15-6,28 (m, 1H), 6,79-6,92 (m, 1H), 6,96 (s a, 2H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 545,22.

Ejemplo 148**2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

25

Etapa A/Intermedio D11: Ácido 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,6-difluorobenzoico

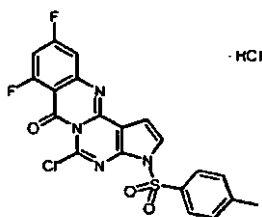


- 30 Una suspensión de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 29,2 mmol) y ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico (fuente: Buttpark Ltd.) (5,06 g, 29,2 mmol) en iPrOH (250 ml) y DIPEA (25,5 ml, 146 mmol) se calentó a 95 °C durante una noche, después se destilaron 180 ml disolvente en 4 h, después se calentó durante 2 h más. Después de dejar que se enfriara a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con una

solución 1 N de HCl (400 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml), una solución saturada de NaCl (200 ml). La fase orgánica se diluyó con Et₂O (200 ml). La suspensión resultante se filtró, el sólido se secó en un horno de vacío durante una noche a 80 °C para obtener ácido 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzoico en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,3 g, 38%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,37 (s, 3H), 6,60-6,78 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,23-8,36 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 478,94.

5

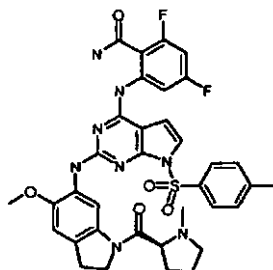
Etapa B/Intermedio D12: Hidrocloruro de 5-cloro-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl] pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



10 Una solución opaca de ácido 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzoico (5,3 g, 11,07 mmol) en THF (300 ml) se trató con unas pocas gotas de DMF, seguido de cloruro de oxalilo (1 M en CH₂Cl₂, 22,14 ml, 44,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se puso en un baño de hielo durante 2 h. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con CH₂Cl₂ para obtener hidrocloruro de 5-cloro-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco (5,23 g, 95%). RMN ¹H (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 2,41 (s, 3H), 6,97-7,12 (m, 2H), 7,12-7,24 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,42 Hz, 2H); IEN-EM (M+H)⁺ = 460,94.

15

Etapa C/Intermedio D13: 8,10-difluoro-5-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



20 Una mezcla de 5-cloro-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 1,085 mmol) y 5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (299 mg, 1,085 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (15 ml) se calentó a 80 °C durante 45 min. La suspensión resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó y se concentró. El residuo se disolvió en THF (60 ml), se añadió una solución acuosa a 27% de NH₄OH (220 ml) y se agitó en un recipiente a presión durante noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2,4-difluoro-6-[[2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida en forma de un sólido de color pardo claro (276 mg, 36%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (s, 3H), 2,01-2,29 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,85-3,01 (m, 1H), 3,08-3,24 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,03-4,30 (m, 2H), 6,41 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 6,76-6,93 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,87-8,06 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,18-8,34 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 11,29 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 717,36.

25

30

35 Etapa D/Ejemplo 148: 2,4-difluoro-6-[[2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida

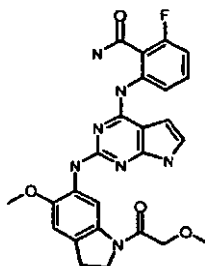
Una suspensión de 2,4-difluoro-6-[[2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (276 mg, 0,385 mmol) en dioxano (10 ml) y una solución acuosa 5 N de KOH (0,770 ml, 3,85 mmol) se calentó a 80 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2,4-difluoro-6-[[2-[[5-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (156 mg, 72%). RMN ¹H (400

40

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 (s, 3H), 1,97-2,38 (m, 5H), 2,87-3,04 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,02-4,30 (m, 2H), 6,14-6,27 (m, 1H), 6,83 (t, *J* = 11,08 Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,50-8,63 (m, 2H), 11,22 (s, 1H), 11,35 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 563,30.

Ejemplo 149

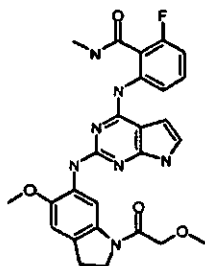
5 2-fluoro-6-[[2-((5-(metiloxi)-1-((metiloxi)acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



Una suspensión espesa de color blanco de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (400 mg, 0,835 mmol) y 5-(metiloxi)-[[2,3-dihidro-1H-indol-6-amino]-(197 mg, 0,835 mmol) en THF (15 ml) se calentó a 80 °C durante 17 h, se enfrió, después se diluyó con THF (20 ml) y una solución acuosa a 30% de NH₄OH (50 ml). La mezcla de reacción se mantuvo durante 17 h, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (25 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (3 x 50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃/CH₂Cl₂). El producto en bruto se trituró usando Et₂O, se disolvió en dioxano (15 ml) y una solución 1 N de KOH (3,64 ml, 3,64 mmol), y después se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla resultante se dejó enfriar un poco, se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución 2 N de NaOH (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución 2 N de NaOH (2 x 50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃/CH₂Cl₂) para obtener 2-fluoro-6-[[2-((5-(metiloxi)-1-((metiloxi)acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (63 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,11 (t, *J* = 8,15 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,01 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 6,16-6,27 (m, 1H), 6,76-6,89 (m, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,29 (s, 1H) falta una señal de Me-O con 3 protones, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-EM (M+H)⁺ = 506,16.

25 Ejemplo 150

2-fluoro-*N*-metil-6-[[2-((5-(metiloxi)-1-((metiloxi)acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida

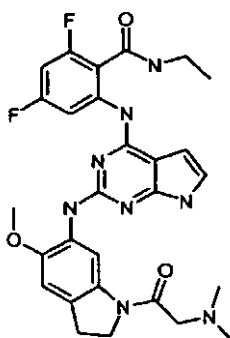


Una suspensión espesa de color blanco de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (400 mg, 0,835 mmol) y 5-(metiloxi)-1-[[2,3-dihidro-1H-indol-6-amino]-(197 mg, 0,835 mmol) en THF (15 ml) se calentó a 80 °C. Después de 17 h se añadió una solución de metilamina (2 N en THF, 4,17 ml, 8,35 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 22 h, después se filtró, el sólido se lavó con THF. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃/CH₂Cl₂). El producto en bruto se disolvió en dioxano (15 ml) y una solución 1 N de KOH (4,38 ml, 4,38 mmol), después se calentó a 80 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar un poco, se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución 2 N de NaOH (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución 2 N de NaOH (2 x 50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃/CH₂Cl₂) para obtener 2-fluoro-*N*-metil-6-[[2-((5-(metiloxi)-1-((metiloxi)acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (116 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H), 3,13 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,04 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,25-6,34 (m, 1H), 6,84-

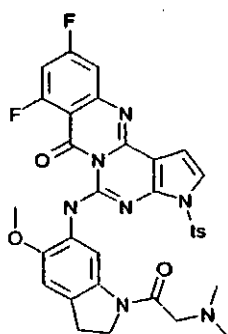
7,04 (m, 3H), 7,27-7,40 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,50-8,61 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), falta señal de Me-O con 3 protones, puede estar solapada con un pico de agua en la muestra; IEN-EM (M+H)⁺ = 520,16.

Ejemplo 151

5 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino})-1H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-4,6-difluorobenzamida



Etapa A\Intermedio D14: 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



10 A una suspensión de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6- difluorobenzamida (1,96 g, 4,1 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (40 ml) se le añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (1,33 g, 5,33 mmol), ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxano (4,1 ml) y yoduro potásico catalítico (<10 mg). La suspensión resultante se agitó a 90 °C en un vial a presión durante 40 horas, momento en el que todos los sólidos se habían disuelto por completo. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado para ajustar la fase acuosa a pH >10. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó mediante trituración en éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (2,63 g, 3,90 mmol) en forma de un sólido amarillo. (ESIMS (M+H)⁺ =675)

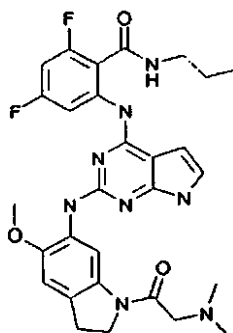
Etapa B\Ejemplo 151: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-4,6-difluorobenzamida;

25 A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió etilamina en forma de una solución 2 M en THF (1,11 ml, 2,22 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 3 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que contenía 30 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-etil-4,6-difluorobenzamida. Este material se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadió una solución 2 M de NaOH (5 ml) y la reacción calentó en el microondas a 120 °C durante 8 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos

orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-4,6-difluorobenzamida (60 mg, 0,101 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H) 2,18 - 2,31 (m, 6 H) 3,06 - 3,19 (m, 4 H) 3,34 (dc, *J* = 6,87, 6,65 Hz, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,09 - 4,24 (m, 2H) 6,25 (s a, 1H) 6,75 - 6,89 (m, 1H) 6,93 - 7,03 (m, 2H) 7,62 - 7,75 (m, 1H) 8,39 - 8,49 (m, 1H) 8,55 (s a, 2H) 10,55 (s, 1H) 11,26 (dd, *J* = 2,56, 1,10 Hz, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ =565)

Ejemplo 152

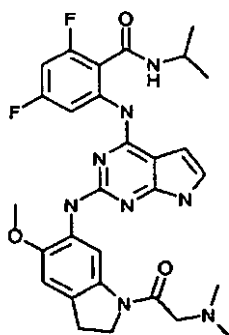
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-propilbenzamida



A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió propilamina (0,183 ml, 2,22 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que contenía 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-propilbenzamida. Este material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadió una solución de 2 M de NaOH (5 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 8 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-propilbenzamida (54 mg, 0,093 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, *J* = 7,37 Hz, 3H) 1,41 -1,56 (m, 2H) 2,19 (s, 6 H) 3,02 - 3,15 (m, 4 H) 3,19 - 3,25 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,11 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H) 6,17 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H) 6,76 - 6,87 (m, 1H) 6,88 - 6,97 (m, 2H) 7,74 (s, 1H) 8,34 - 8,43 (m, 1H) 8,45 (s, 1H) 8,61 (s a, 1H) 10,40 (s, 1H) 11,28 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ =579)

Ejemplo 153

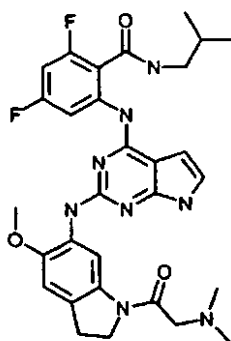
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida



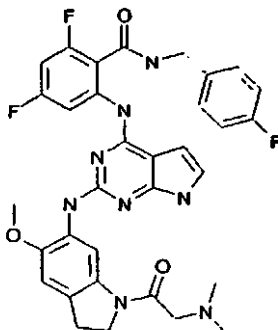
A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (1-metiletil)amina (0,757 ml, 8,89 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 16 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que contenía 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (26 mg, 0,045 mmol) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H), 2,23 (s, 6 H), 3,07 - 3,19 (m, 4 H), 3,76 (s, 3H), 4,07 - 4,22 (m, 3H), 6,18 - 6,26 (m, 1H), 6,80 - 6,91 (m, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,36 - 8,45 (m, 1H), 8,46 - 8,56 (m, 2H), 10,26 (s, 1H), 11,28 - 11,37 (s, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 579).

Ejemplo 154

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-(2-metilpropil)benzamida



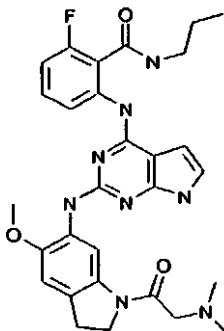
A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió metil-1-propanamina (0,22 ml, 2,22 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 6 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que contenía 2-({2-[[1-(*N,N*- dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluoro-*N*-(2-metilpropil)benzamida. Este material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadió una solución de NaOH 2 M (5 ml) y reacción calentó en el microondas a 120 °C durante 8 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-(2-metilpropil)benzamida (50 mg, 0,084 mmol) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,69 Hz, 6 H) 1,84 (dt, *J* = 13,40, 6,72 Hz, 1H), 2,24 (s, 6 H), 3,0' - 3,20 (m, 6 H), 3,76 (s, 3H), 4,16 (t, *J* = 8,34 Hz, 2H), 6,21 (dd, *J* = 3,21, 1,65 Hz, 1H), 6,79 - 6,93 (m, 1H), 6,93 - 7,0 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,39 - 8,47 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,63 - 8,74 (m, 1H), 10,32 (s, 1H), 11,32 (s a, 1H). (ESIMi (M+H)⁺ = 593)

Ejemplo 155**2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-[(4-fluorofenil)metil]benzamida**

5 A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,10-difluoro-3-[(4-
 metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le
 añadió [(4-fluorofenil)metil]amina (1,01 ml, 8,89 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 16 h,
 momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una
 10 solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se
 secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida y se purificaron por SiO₂. Esto
 condujo a un sólido de color amarillo que contenía 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-
 il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-[(4-fluorofenil)metil]benzamida.
 Este material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se
 15 añadió una solución de 2 M NaOH (5 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 8 minutos. La
 solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución a 10% de cloruro de
 amonio, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos
 orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un
 sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-
 20 fluorofenil)metil]benzamida (67 mg, 0,104 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz,
 DMSO- d₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 3,06 - 3,18 (m, 4 H), 3,76 (s, 3H), 4,16 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H), 4,51 (d, *J* = 5,86 Hz, 2H),
 6,17 (d, *J* = 1,19 Hz, 1H), 6,81 -7,01 (m, 3H), 7,13 (t, *J* = 8,84 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,29, 5,72 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H),
 8,43 (d, *J* = 11,90 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,14 - 9,25 (m, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,32 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ =645)

Ejemplo 156

25 **2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-propilbenzamida**



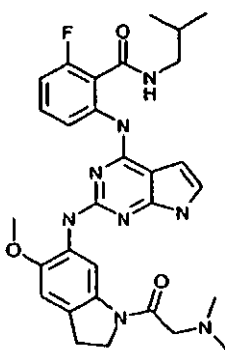
A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-
 metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (200 mg, 0,305 mmol) en THF (5 ml) se le
 30 añadió propilamina (0,125 ml, 1,52 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 3 h, momento en el
 que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución
 saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a
 presión reducida. El residuo se intentó purificar por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó un sólido que contenía 2-
 35 [(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-propilbenzamida. Este material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se

transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadió una solución de NaOH 2 M (5 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 8 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de NaOH 2 M, a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar

5 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-propilbenzamida (68 mg, 0,121 mmol) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (t, *J* = 7,38 Hz, 3H), 1,44 - 1,57 (m, 2H), 2,26 (s, 6 H), 3,06 - 3,28 (m, 6 H), 3,18 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,34 Hz, 2H), 6,25 (dd, *J* = 3,25, 1,79 Hz, 1H), 6,84 - 7,00 (m, 3H), 7,25 - 7,38 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 8,55 - 8,67 (m, 2H), 9,86 (s, 1H), 11,26 (s, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ =561)

Ejemplo 157.

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-(2-metilpropil)benzamida



15 A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (200 mg, 0,305 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (2-metilpropil)amina (0,153 ml, 1,52 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 16 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo

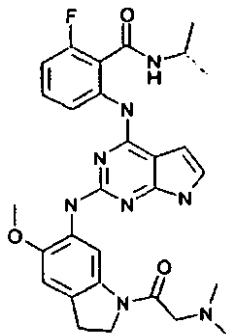
20 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-(2-metilpropil)benzamida. Este material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadió una solución de NaOH 2 M (5 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 8 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar

25 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-(2-metilpropil)benzamida (106 mg, 0,184 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87 (d, *J* = 6,68 Hz, 6 H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 2,26 (s, 6 H), 3,05 - 3,23 (m, 6 H), 3,77 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 6,24 (s a, 1H), 6,83 - 7,00 (m, 3H), 7,24 - 7,38 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,57 - 8,68 (m, 2H), 9,77 (s, 1H), 11,26 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ =575)

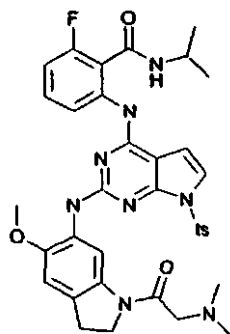
30

Ejemplo 158

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida



- 5 Etapa A\Intermedio D15: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida

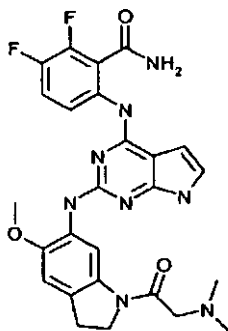


- A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (265 mg, 0,404 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (1-metiletil)amina (0,694 ml, 8,08 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 40 °C durante 16 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida. (210 mg, 0,294 mmol) en forma de un sólido amarillo. (ESIMS (M+H)⁺ = 715)

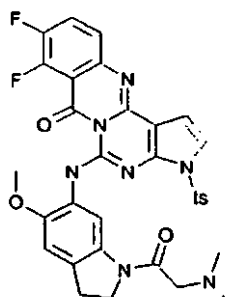
Etapa B\Ejemplo 158: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida

- Se disolvió 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (210 mg, 0,294 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron agua (3 ml) y una solución de NaOH 6 M (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (120 mg, 0,214 mmol) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,50 Hz, 6 H), 2,25 (s, 6 H), 3,05 - 3,22 (m, 4 H), 3,77 (s, 3H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H), 6,26 (s a, 1H), 6,84 - 7,01 (m, 3H), 7,25 - 7,38 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 11,25 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 561)

Ejemplo 159

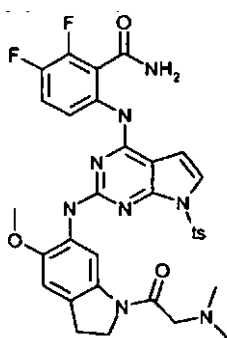
6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-(metiloxi)-2,3-difluorobenzamida

- 5 Etapa A\Intermedio D16: 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



- 10 A una suspensión de 6-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida (350 mg, 0,732 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se le añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (228 mg, 0,916 mmol), ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxano (1,47 ml, 5,86 mmol) y yoduro potásico catalítico (< 10 mg). La suspensión resultante se agitó a 90 °C en un vial a presión durante 24 horas, momento en el que todos los sólidos se habían disuelto por completo. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado para ajustar la fase acuosa a pH >10. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El sólido de color verde resultante se purificó mediante trituración con éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (533 mg, 0,791 mmol) en forma de un sólido amarillo. (ESIMS (M+H)⁺ =674)

- 20 Etapa B\ Intermedio D17: 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida;



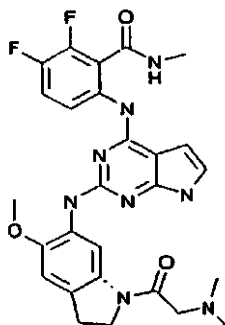
A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de amonio (acuoso a 27%) (100 ml, gran exceso). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 16 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó 6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida (133 mg, 0,193 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. (ESIMS (M+H)⁺ =691)

Etapa C) Ejemplo 159: 6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida

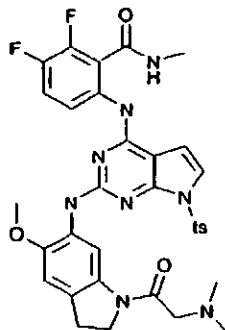
Se disolvió 6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida (133 mg, 0,193 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadió agua (3 ml) y una solución de NaOH 6 M (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida (79 mg, 0,147 mmol) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 - 2,31 (m, 6 H), 3,04 - 3,25 (m, 4 H), 3,70 - 3,87 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 0,64 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,29 Hz, 2H), 7,23 - 7,44 (m, 1H), 7,54 (s a, 1H), 8,06 - 8,23 (m, 2H), 8,24 - 8,38 (m, 1H), 8,64 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 11,27 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 537)

Ejemplo 160

6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida



Etapa A) Intermedio D18: 6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida;



A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió metilamina (solución 2 M en THF) (2,23 ml, 4,45 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 10 min, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó 6-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-

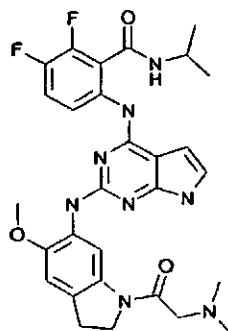
metilbenzamida (143 mg, 0,203 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. (ESIMS (M+H)⁺ = 705)

Etapa B\ Ejemplo 160: 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida

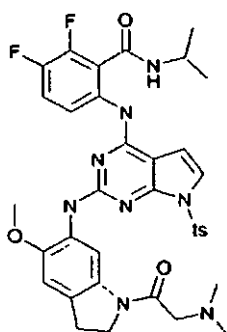
5 Se disolvió 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida (143 mg, 0,203 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron agua (3 ml) y una solución de NaOH 6 M (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida (90 mg, 0,163 mmol) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 - 2,31 (m, 6 H), 2,77 (s a, 3H), 3,04 - 3,23 (m, 4 H), 3,74 - 3,84 (m, 3H), 4,17 (d, *J* = 6,59 Hz, 2H), 6,23 - 6,37 (m, 1H), 6,86 - 7,02 (m, 2H), 7,29 - 7,45 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,85 Hz, 1H), 8,02 - 8,15 (m, 1H), 8,65 (d, *J* = 3,11 Hz, 2H), 9,64 (d, *J* = 3,94 Hz, 1H), 11,23 (d, *J* = 1,46 Hz, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 551)

Ejemplo 161

6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida



20 Etapa A\ Intermedio D19: 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida



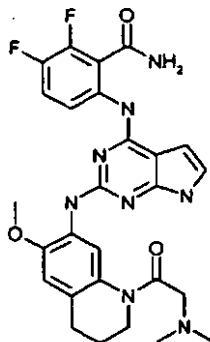
25 A una solución de 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,445 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (1-metiletil)amina (0,765 ml, 8,91 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 40 min, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil) sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (101 mg, 0,138 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (únicamente 85% puro según CLEM) (ESIMS (M+H)⁺ = 733)

Etapa B\Ejemplo 161: 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida

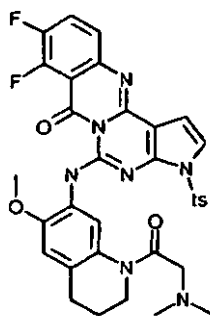
5 Se disolvió 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (101 mg, 0,138 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron agua (3 ml) y una solución de NaOH 6 M (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (45 mg, 0,078 mmol) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (d, *J* = 6,50 Hz, 6 H), 2,26 (s, 6 H), 3,10 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,94 - 4,08 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H), 6,30 (s a, 1H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 11,20 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 579)

15 Ejemplo 162

6-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida

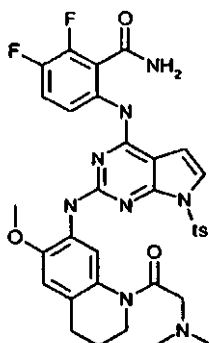


20 Etapa A\Intermedio D20: 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5] pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



25 A una suspensión de 6-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida (600 mg, 1,26 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (40 ml) se le añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (366 mg, 1,39 mmol), ácido clorhídrico en forma de una solución 4,0 M en dioxano (2,51 ml, 10,1 mmol) y yoduro potásico catalítico (< 10 mg). La suspensión resultante se agitó a 90 °C en un vial a presión durante 24 horas, momento en el que todos los sólidos se habían disueltos por completo. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado para ajustar la fase acuosa a pH >10. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El sólido de color verde resultante se purificó mediante trituración con éter dietílico para proporcionar 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (830 mg, 1,21 mmol) en forma de un sólido amarillo. (ESIMS (M+H)⁺ = 688)

Etapa B\Intermedio D21: 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida;



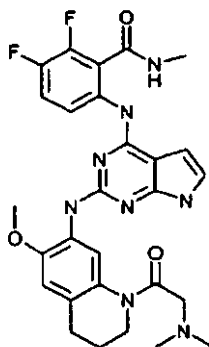
5 A una solución de 5-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-8,9- difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (270 mg, 0,393 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de amonio (acuoso a 27%) (100 ml, gran exceso). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta
10 durante 16 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (110 mg, 0,156 mmol) en forma de un sólido amarillo. (ESIMS (M+H)⁺ =705)

Etapa C\ Ejemplo 162: 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida

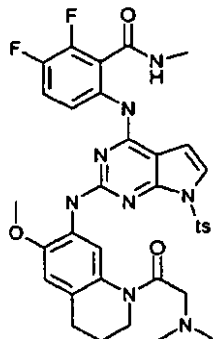
15 Se disolvió 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida (110 mg, 0,156 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron agua (2 ml) y una solución de NaOH 6 M (2 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a
20 presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluorobenzamida (53 mg, 0,096 mmol) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,82 - 1,94 (m, 2H), 2,12 (s a, 6 H), 2,68 (s a, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,95 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,29 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 8,12 (s a, 3H), 8,42 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 11,37 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 551)

Ejemplo 163:

6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-*N*- metilbenzamida



Etapa A\Intermedio D22: 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida;



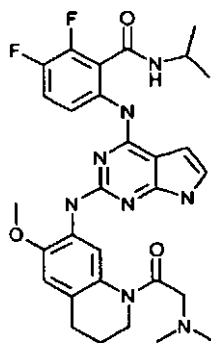
5 A una solución de 5-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (270 mg, 0,393 mmol) en THF (50 ml) se le añadió metilamina (solución 2 M en THF) (1,96 ml, 3,93 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 1 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida (139 mg, 0,193 mmol) en forma de un sólido amarillo. (ESIMS (M+H)⁺ = 719)

Etapa B\Ejemplo 163: 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluoro-*N*- metilbenzamida

15 Se disolvió 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluoro-*N*- metilbenzamida (139 mg, 0,193 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron agua (2 ml) y una solución de NaOH 6 M (2 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluoro-*N*-metilbenzamida (51 mg, 0,090 mmol) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,81 -1,92 (m, 2H), 2,11 (s a, 6 H), 2,67 (s a, 2H), 2,74 (d, *J* = 4,49 Hz, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 6,09 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,96 (s a, 1H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,90 - 8,01 (m, 1H), 8,38 - 8,48 (m, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,33 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 565)

Ejemplo 164

6-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,3-difluoro-*N*-(1-metiletil)benzamida

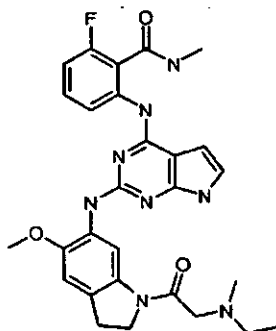


30 A una solución de 5-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-8,9-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,436 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (1-metiletil)amina (1,4 ml, 17,44 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 2 h, momento en el que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos

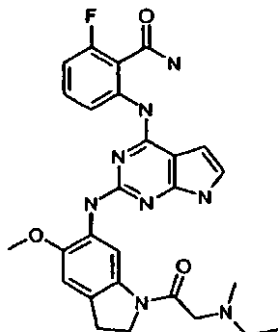
orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se intentó purificar por cromatografía sobre SiO₂ y proporcionó un sólido de color amarillo que contenía aproximadamente 50% de 6-({2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-N-(1-metiletil)benzamida mmol) en forma de un sólido amarillo. Este material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron agua (2 ml) y una solución de NaOH 6 M (2 ml) y la mezcla de reacción calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La solución de color pardo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 6-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-4-il]amino)-2,3-difluoro-N-(1-metiletil)benzamida (42 mg, 0,071 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,00 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,81 -1,92 (m, 2H) 2,12 (s a, 6 H) 2,60 - 2,73 (m, 2H) 3,24 (s, 2H) 3,69 (t, J = 6,04 Hz, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,90 - 4,03 (m, 1H) 6,34 (d, J = 0,92 Hz, 1H) 6,81 (s a, 1H) 6,91 -6,99 (m, 1H) 7,38 - 7,51 (m, 2H) 7,74 - 7,87 (m, 1H) 8,41 (d, J = 7,69 Hz, 2H) 9,29 (s, 1H) 11,30 (s a, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ =593)

Ejemplo 165:

2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida



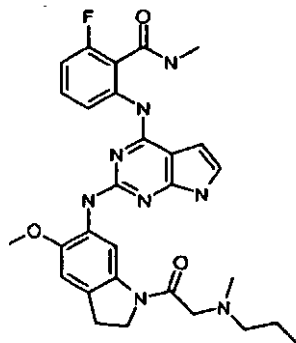
Se suspendieron 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolol[2',3':4,5] pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (0,6 g, 2,2 mmol) y 1-[[etil(metil)amino]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,8 g, 1,8 mmol) en 50 ml de THF, la mezcla se agitó a 82 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 60 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó para producir la 5-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolol[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona. La 5-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolol[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona se mezcló con una solución de metilamina (2 M en THF, 30 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar la 2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida correspondiente. La 2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida se suspendió en 15 ml de dioxano, después se añadió KOH (se disolvió en 5 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó a 92 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó, el residuo se redisolvió en 50 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NH₄OH saturado, después se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó para producir el producto en bruto y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (0% a MeOH a 10%/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃ añadido) para proporcionar 2-[(2-[[1-(N-etil-N-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo (0,26 g). RMN ¹H (400 MHz), DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (t, J = 6,59, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,44 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 3,11 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 7,51 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,16 (t, J = 7,79 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,85-6,92 (m, 3H), 7,29 (c, J = 7,05 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,27 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 547.

Ejemplo 166:**2-[(2-[[1-(*N*-etil-*N*-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida**

- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, 2-[(2-[[1-(*N*-etil-*N*-metilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida se preparó a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[[etil(metil)amino]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,30 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,12 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0,98 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 7,15 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 6,20 (s, 1 H), 6,84 (t, *J* = 6,88 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,30 (c, *J* = 6,96 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,27 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 167:

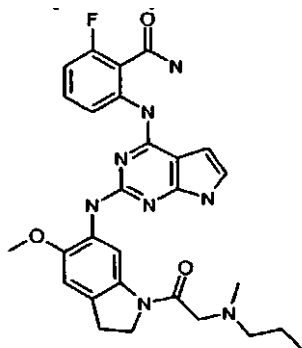
- 15 **2-fluoro-*N*-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(*N*-metil-*N*-propilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



- 20 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, 2-fluoro-*N*-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(*N*-metil-*N*-propilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]benzamida se preparó a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), metilamina (2 M en THF), y 5-(metiloxi)-1-[[metil(propil)amino]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,30 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,27 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0,81 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,41 (c, *J* = 7,23 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,36 (t, *J* = 7,33 Hz, 2H), 2,78 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H), 3,08 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,84-6,92 (m, 3H), 7,29 (c, *J* = 6,96 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,38 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,25 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

Ejemplo 168:

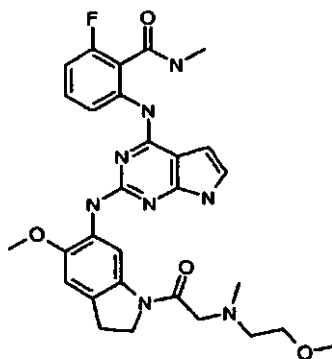
2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(*N*-metil-*N*-propilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-(metiloxi)-1-[[metil(propil)amino]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,30 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,13 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,41 (c, *J* = 7,14 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (t, *J* = 7,05 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 9,61 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 547.

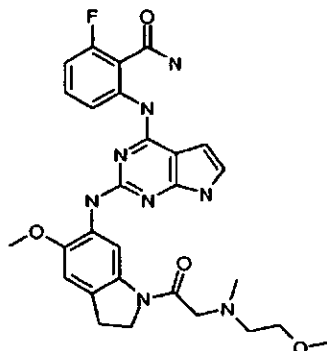
Ejemplo 169:

2-fluoro-*N*-metil-6-((2-[[1-(*N*-metil-*N*-[2-(metiloxi)etil]glicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 15 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, se preparó 2-fluoro-*N*-metil-6-((2-[[1-(*N*-metil-*N*-[2-(metiloxi)etil]glicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), metilamina (2 M en THF) y 1-((metil[2-(metiloxi)etil]amino)acetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,30 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,19 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H), 2,62 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,12 Hz, 3H), 3,08 (t, *J* = 7,87 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,29 (s, 2 H), 3,41 (t, *J* = 5,49 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,15 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), 6,25 (s, 1 H), 6,84-6,92 (m, 3H), 7,31 (c, *J* = 7,23 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 577.

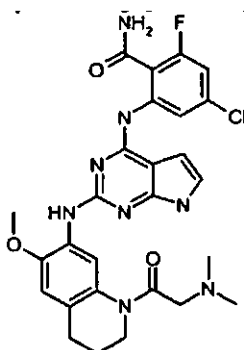
25

Ejemplo 170:**2-fluoro-6-[(2-[[1-{N-metil-N-[2-(metiloxi)etil]glicil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-{N-metil-N-[2-(metiloxi)etil]glicil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(metil[2-(metiloxi)etil]amino]acetil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,30 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,28 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s a, 3H), 2,62 (s a, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,51 Hz, 2H), 3,20 (s a, 3H), 3,29 (s a, 2H), 3,41 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,16 (t, *J* = 7,83 Hz, 2H), 6,21 (s a, 1H), 6,84 (t, *J* = 9,25 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,54 (s a, 1H), 11,28 (s a, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 563.

Ejemplo 171:

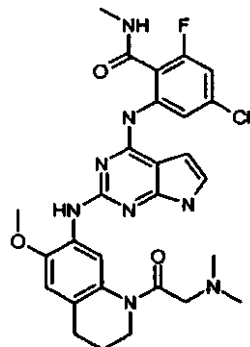
- 15 **4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida**



- 20 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,15, 94%) a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,60 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,2 g, 0,65 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,85 (s a, 3H), 1,88 (d, *J* = 6,23 Hz, 1H), 2,08 (s a, 4 H), 2,69 (s a, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 6,04 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,27 (d, *J* = 1,46 Hz, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 10,48, 1,69 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 11,45 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 568.

Ejemplo 172:

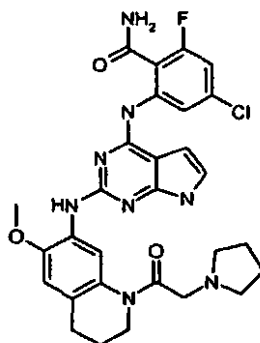
4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



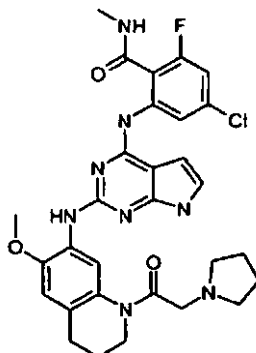
- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 4-cloro-2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,14, 84%) a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,60 mmol), metilamina (2 M en THF) y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,2 g, 0,65 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 1,89 (m, 2H), 2,08 (s, 6 H), 2,50 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,30 Hz, 3H), 3,19 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,86 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 10,30, 1,42 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 582.
- 10

Ejemplo 173:

4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



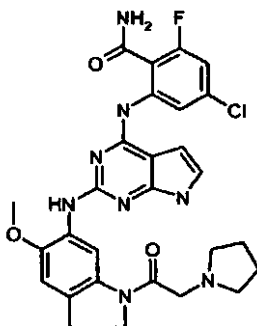
- 15 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,12, 76%) a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,40 g, 0,80 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,25 g, 0,85 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 (s, 4 H), 1,89 (s, 2H), 2,71 (s, 6 H), 3,70 (s, 4 H), 3,84 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 10,35 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), IEN-EM (M+H)⁺ = 594.
- 20

Ejemplo 174:**4-cloro-2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 4-cloro-2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] benzamida (0,22, 79%) a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,40 g, 0,80 mmol), metilamina (2 M en THF) y 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,25 g, 0,85 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (s a, 4 H), 1,84 (d, J = 5,86 Hz, 4 H), 2,37 (s a, 4 H), 2,65 (s a, 2H), 2,77 (d, J = 4,03 Hz, 3H), 3,66 (t, J = 5,72 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,11 (d, J = 10,16 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,38 (d, J = 19,96 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,42 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 608.

Ejemplo 175:

- 15 **4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



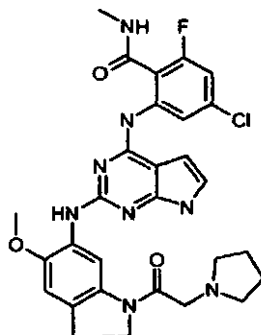
- 20 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, 4-cloro-2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,15, 58%) se preparó a partir de 4-cloro-2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,40 g, 0,80 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,25 g, 0,90 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 (s a, 4 H), 2,71 (s a, 4 H), 3,14 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 3,59 (s a, 2 H), 3,77 (s, 3H), 4,12 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,96 - 7,08 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), IEN-EM (M+H)⁺ = 580.

25

Ejemplo 176:

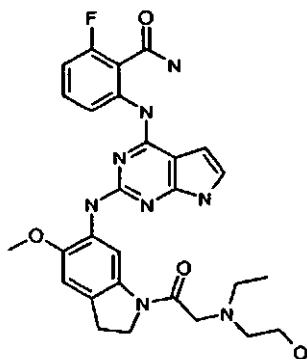
4-cloro-2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1N-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 4-cloro-2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,19, 70%) a partir de 4-cloro-2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,40 g, 0,80 mmol), metilamina (2 M en THF), 5-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,25 g, 0,90 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 - 1,73 (m, 4 H), 2,44 - 2,52 (m, 6 H), 2,79 (d, J = 4,39 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 8,24 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,11 (t, J = 8,33 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,90 - 6,98 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 10,48, 1,51 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), IEN-EM (M+H)⁺ = 594.

Ejemplo 177:

- 15 **2-[(2-[[1-[N-etil-N-(2-hidroxi)etil]glicil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida**

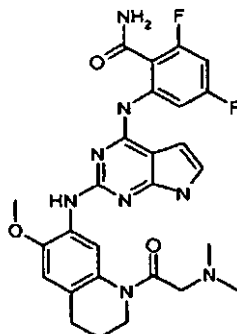


- 20 De una manera análoga a Ejemplo 165, se preparó hidrocloreto de 2-[(2-[[1-[N-etil-N-(2-hidroxi)etil]glicil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida a partir de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-[[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil](etil)amino]etanol (0,30 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,05 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (t, J = 9,71 Hz, 3H), 2,72 (m, 2H), 3,11 (c, J = 8,70 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 8,92 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

25

Ejemplo 178:

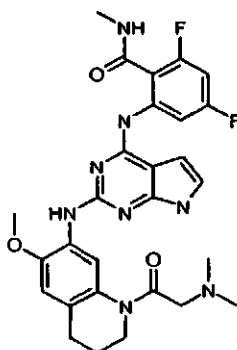
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida (0,017 g, 32%) a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (0,350 g, 0,73 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,29 g, 1,1 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,96 (d, 2H), 2,20 (s a, 6 H), 2,77 (s a, 2H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 6,92 (s a, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 11,21 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), IEN-EM (M + H) = 551.

Ejemplo 179:

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida

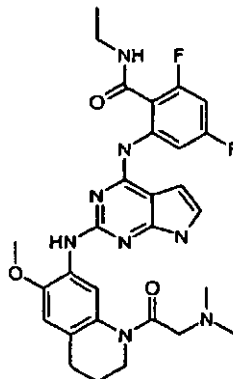


- 15 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida (0,75 g, 78%) a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (3,0 g, 6,27 mmol), metilamina (2 M en THF), y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (1,5 g, 5,7 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 (s a, 2H), 1,98 - 2,18 (m, 6 H), 2,67 (s a, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,30 Hz, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,67 (t, *J* = 5,68 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 19,96, 1,83 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).

ESIMS (M + H) = 565.

Ejemplo 180:

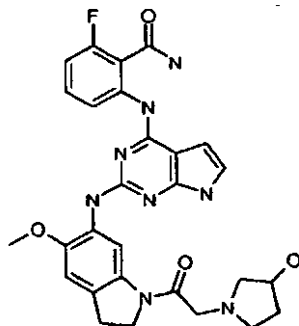
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-4,6-difluorobenzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 90, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-4,6-difluorobenzamida (0,020 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,6-difluorobenzamida (0,37, 0,73 mmol), etilamina (2 M en THF) y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,29, 1,1 mmol).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (t, 3H), 1,93 (s a, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 6 H), 2,74 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 3,41 -3,51 (m, 2H), 3,70 - 3,79 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,32 (s a, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,93 - 7,04 (m, 1H), 7,07 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), IEN-EM (M + H) = 579.

Ejemplo 181:

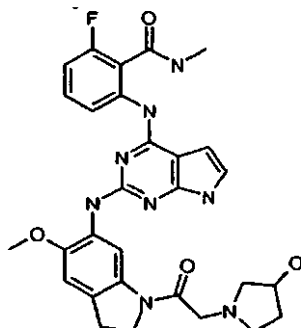
2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 15 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-pirrolidinol) (0,35 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,23 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (dd, 1H), 1,97 (dd, *J* = 12,96, 7,00 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 9,52, 3,39 Hz, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H), 2,69 (c, *J* = 7,60 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 9,48, 6,18 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (t, *J* = 8,33 Hz, 3H), 4,72 (d, *J* = 4,49 Hz, 1H), 6,23 (s a, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,24 - 7,37 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,54 (s, 1 H), 11,30 (s, 1H), IEN-EM (M + H) = 561.
 20
 25

Ejemplo 182:

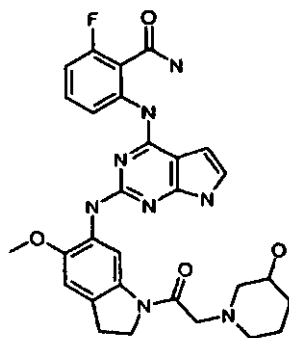
2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), metilamina (2 M en THF) y 1-[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-pirrolidinol (0,35 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,23 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 - 1,63 (m, 1H), 1,91 - 2,04 (m, 1H), 2,38 - 2,46 (m, 1H), 2,55 (d, J = 5,86 Hz, 1H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 2,80 (d, J = 4,39 Hz, 4 H), 3,12 (s a, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,37 (ninguno, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,16 (t, J = 8,38 Hz, 3H), 4,72 (d, J = 4,49 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,82 - 6,98 (m, 3H), 7,33 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,49 - 8,60 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), IEN-EM (M + H) = 575.

Ejemplo 183:

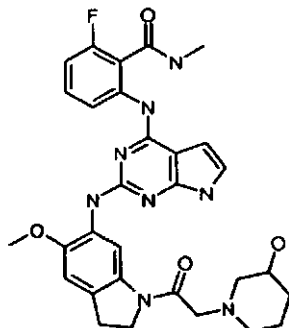
- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-piperidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



- 20 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-piperidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino] benzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-piperidinol (0,35 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,12 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (s a, 1H), 1,44 (s a, 1H), 1,61 (d, J = 13,09 Hz, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,90 (t, J = 9,70 Hz, 1H), 1,97 - 2,07 (m, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,88 (s a, 1H), 3,12 (t, J = 8,24 Hz, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 9,02, 4,53 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,14 - 4,27 (m, 2H), 4,61 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), IEN-EM (M + H) = 575.

Ejemplo 184:

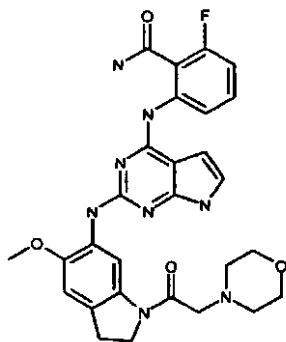
2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-piperidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida



- 5 De una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 165, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-[(3-hidroxi-1-piperidinil)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida a partir de hidrocloreuro de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,40 g, 0,90 mmol) metilamina y 1-{2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-piperidinol (0,35 g, 1,1 mmol) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,15 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (s a, 1H), 1,41 (s a, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 1,99 (s a, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,77 (d, J = 4,39 Hz, 3H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 3,09 (t, J = 8,19 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 9,71 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,17 (s a, 2H), 4,60 (d, J = 4,85 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,83 - 6,95 (m, 3H), 7,25 - 7,35 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,47 - 8,54 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), IEN-EM (M + H) = 589.

Ejemplo 185:

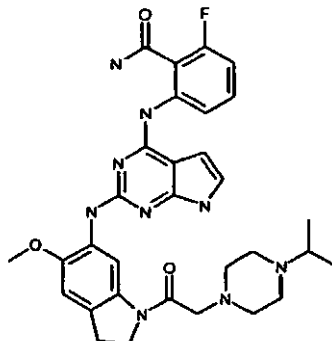
- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(4-morfolinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



- 20 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-(4-morfolinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,3 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-(metiloxi)-1-(4-morfolinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,29 g, 1,0 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,099 g, 30% en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM (M+H)⁺ = 561. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,39 - 2,49 (m, 4 H) 3,09 (t, J = 8,15 Hz, 2H) 3,21 (s, 2H) 3,50 - 3,58 (m, 4 H) 3,73 (s, 3 H) 4,15 (t, J = 8,33 Hz, 2H) 6,18 (dd, J = 3,39, 1,74 Hz, 1H) 6,79 - 6,87 (m, 1H) 6,89 - 6,99 (m, 2H) 7,23 - 7,33 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,47 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 8,59 (s, 1H) 10,51 (s, 1H) 11,24 (s, 1H).

Ejemplo 186:

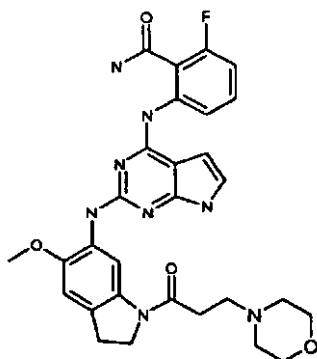
2-fluoro-6-[(2-[[1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



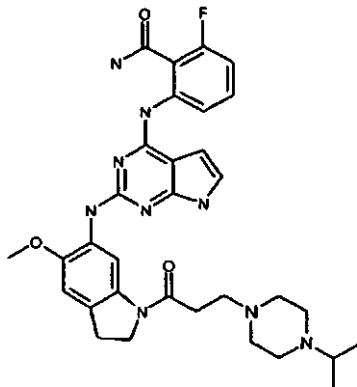
- 5 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-((4-metilfenil)sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,3 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,32 g, 0,96 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,052 g, 13% en 3 etapas) en forma de un sólido de color castaño. IEN-EM (M+H)⁺ = 602. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (s, 6 H) 2,37 - 2,47 (m, 8 H) 2,51-2,59 (m, 1H) 3,08 (t, J = 8,15 Hz, 2H) 3,17 (s a, 2H) 3,73 (s, 3H) 4,15 (t, J = 8,15 Hz, 2H) 6,18-6,19 (m, 1H) 6,79 - 6,85 (m, 1H) 6,89 - 6,94 (m, 2H) 7,24 - 7,31 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,47 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,58 (s, 1H) 10,51 (s, 1H) 11,24 (s, 1H).

Ejemplo 187:

- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil)propanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



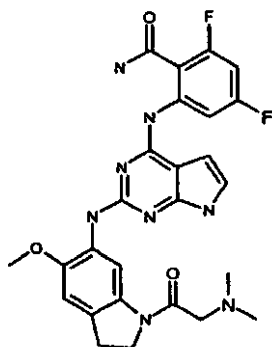
- 20 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil) propanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-((2-cloro-7-((4-metilfenil)sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,36 g, 0,78 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 5-(metiloxi)-1-[3-(4-morfolinil) propanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,36 g, 1,18 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,168 g, 37% en 3 etapas) en forma de un sólido amarillo. ESIMS (M+H)⁺ = 575. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,32 - 2,39 (m, 4 H) 2,52 - 2,59 (m, 4 H) 3,05 - 3,13 (m, 2H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,73 (s, 3H) 4,07-4,11 (m, 2H) 6,18 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,79 - 6,88 (m, 1H) 6,90 (s, 2H) 7,23 - 7,33 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,47 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 8,58 (s, 1H) 10,50 (s, 1H) 11,25 (s, 1H).

Ejemplo 188:**2-fluoro-6-[(2-[[1-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

- 5 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[1-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,41 g, 0,89 mmol), hidróxido de amonio a 27% y 1-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,46 g, 1,33 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,168 g, 37% en 3 etapas) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 616, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (d, J = 6,23 Hz, 6 H) 2,28-2,43 (m, 8 H) 2,50 - 2,59 (m, 5 H) 3,08 (t, J = 8,15 Hz, 2H) 3,73 (s, 3H) 4,09 (t, J = 8,24 Hz, 2H) 6,16-6,20 (s, 1H) 6,79 - 6,87 (m, 1H) 6,88-6,92 (m, 2H) 7,24 - 7,31 (m, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,47 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 8,58 (s, 1H) 10,50 (s, 1H) 11,24 (s, 1H).

Ejemplo 189:

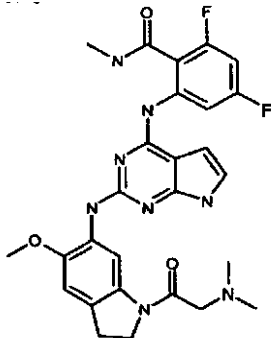
- 15 **2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluorobenzamida**



- 20 De una manera análoga a Protocolo General III, 2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluorobenzamida se preparó a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil) sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,6-difluorobenzamida (0,3 g, 0,63 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,17 g, 0,75 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,083 g, 25% en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. IEN-EM (M+H)⁺ = 537. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 (s, 6 H) 3,11 (t, J = 8,43 Hz, 2H) 3,13 (s, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,14 (t, J = 8,43 Hz, 2H) 6,19-6,21 (m, 1H) 6,80-6,85 (m, 1H) 6,95 (s, 1H) 6,97 - 7,01 (m, 1H) 7,80 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,47 (s, 1H) 8,53-8,59 (m, 1H) 11,20 (s, 1H) 11,33 (s a, 1H).

Ejemplo 190:

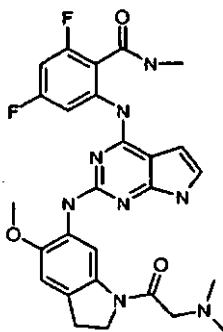
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida



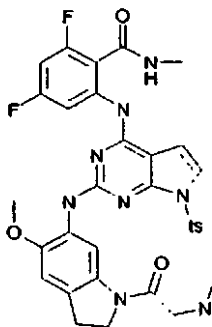
- 5 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3- dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida (0,3 g, 0,63 mmol), metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano y 1-[(dimetilamino) acetil]-5-(metiloxi)-2,3- dihidro-1H-indol-6-amina (0,19 g, 0,75 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,043 g, 12% en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. IEN-EM (M+H)⁺ = 551. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 (s, 6 H) 2,79 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H) 3,08 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 3,10 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,11 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 6,20-6,22 (m, 1H) 6,78 - 6,87 (m, 1H) 6,90 - 6,96 (m, 2H) 7,74 (s, 1H) 8,46 (s, 2H) 8,51-8,55 (m, 1H) 10,75 (s, 1H) 11,28 (s a, 1H).

Ejemplo 190 (preparación alternativa)

- 15 **2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida**



Etapa A/Intermedio D68: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida



A una suspensión de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-4,6-difluorobenzamida (4 g, 8,37 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (100 ml) se le añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (3,13 g, 12,56 mmol), una solución de HCl 4 M en dioxano (16,7 ml, 67 mmol) y una cantidad catalítica de KI. La suspensión resultante se agitó en un recipiente a presión a 80 °C durante 48 h, con 2 ml más de HCl 4 M en dioxano, añadiéndose después de 24 h.

La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y a una solución saturada de bicarbonato sódico (ac.) para ajustar la fase acuosa a pH >10. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante trituración en éter dietílico para proporcionar un sólido de color amarillo (5,25 g, 7,77 mmol). Una porción del sólido (3,1 g) se suspendió en THF (100 ml, se añadió metilamina 2 M en THF (18,55 ml, 37,1 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió más cantidad de metilamina 2 M en THF (2 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h más, momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y todos los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida (1,6 g, 2,27 mmol) (ESIMS (M+H)⁺ =705) en forma de un sólido amarillo. Este procedimiento se repitió a conveniencia.

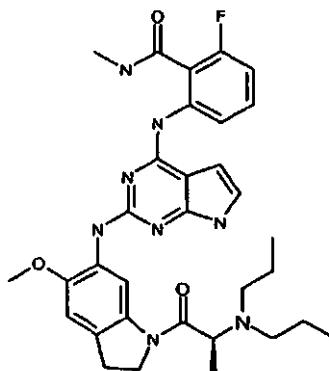
Etapa B: Ejemplo 190 (preparación alternativa): 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida

A una suspensión de 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida (0,950 g, 1,07 mmol) en 1,4 dioxano (10 ml) en un recipiente para microondas se le añadieron NaOH 6 N (10 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó en el microondas a 120 °C durante 9 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y THF y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y todos los disolventes se eliminaron a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida (0,532 g, 0,966 mmol) en forma de un sólido de color beige. (ESIMS (M+H)⁺ =551). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H) 2,83 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H) 3,06 - 3,12 (m, 2H) 3,33 (s, 2H) 3,76 (s, 2H) 4,05 - 4,23 (m, 2H) 6,25 (dd, *J* = 3,39, 1,74 Hz, 1H) 6,80 - 6,94 (m, 1H) 6,93 - 7,04 (m, 2H) 7,80 (s, 1H) 8,41 -8,54 (m, 2H) 8,54 - 8,64 (m, 1H) 10,79 (s, 1H) 11,33 (s a, 1H)

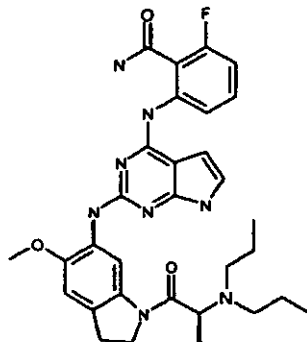
Esta reacción se repitió varias veces para proporcionar una cantidad total de 1,8 g de 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-difluoro-*N*-metilbenzamida

Ejemplo 191:

2-[[2-[[1-(*N,N*-dipropil-*L*-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



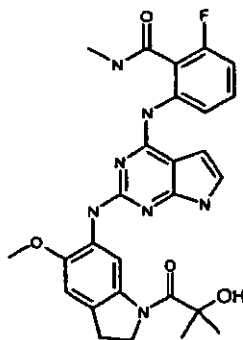
De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[1-(*N,N*-dipropil-*L*-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,13 g, 0,28 mmol), metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano y 1-[(2*S*)-2-(dipropilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,10 g, 0,34 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,041 g, 25% en 3 etapas) en forma de un sólido de color castaño. IEN-EM (M+H)⁺ = 603. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,74 (t, *J* = 6,78 Hz, 6 H) 0,96-1,04 (m, 3H) 1,29 - 1,41 (m, 4 H) 2,25 - 2,35 (m, 2H) 2,36-2,46 (m, 2H) 2,73-2,80 (m, 3H) 3,02-3,11 (m, 2H) 3,69-3,82 (m, 4 H) 4,05 - 4,12 (m, 1H) 4,54 - 4,65 (m, 1H) 6,23 (s, 1H) 6,81-6,88 (m, 1H) 6,90 (s, 2H) 7,21 -7,32 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 8,31 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H) 8,49 (s, 1H) 8,58 (s, 1H) 10,12 (s, 1H) 11,21 (s, 1H).

Ejemplo 192:**2-[(2-[[1-(*N,N*-dipropil-L-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida**

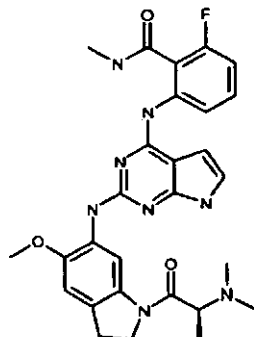
- 5 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dipropil-L-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,19 g, 0,41 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(2*S*)-2-(dipropilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina para
- 10 proporcionar el compuesto del título (0,028 g, 12% en 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. IEN-EM (M+H)⁺ = 589. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,74 (t, *J* = 7,33 Hz, 6 H) 1,00 (d, *J* = 6,41 Hz, 3H) 1,26 - 1,43 (m, 4 H) 2,26 - 2,33 (m, 2H) 2,37-2,42 (m, 2H) 2,42 (s, 1H) 3,07 (t, *J* = 8,42 Hz, 2H) 3,74 - 3,81 (m, 1H) 4,03 - 4,13 (m, 1H) 4,55 - 4,65 (m, 1H) 6,18-6,19 (m, 1H) 6,78 - 6,87 (m, 1H) 6,89 - 6,95 (m, 2H) 7,22 - 7,30 (m, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,47 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 8,56 (s, 1H) 10,51 (s, 1H) 11,23 (s, 1H).

Ejemplo 193:

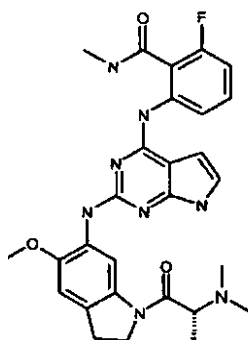
- 15 **2-fluoro-6-[(2-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida**



- Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,63 mmol) y 1-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-metil-1-oxo-2-propanol (157 mg, 0,63 mmol) en THF (250 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase orgánica se retiró, se concentró por evaporación rotatoria, los sólidos se trituraron en acetato de etilo/hexanos y se secaron al vacío doméstico antes de la siguiente etapa. IEN-EM (M+H)⁺ = 657. Después, los sólidos se añadieron a THF (200 ml) seguido de una solución de metilamina (2 M en THF, 11,42 ml, 22,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. A continuación, la reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM durante 30 min). IEN-EM (M+H)⁺ = 688. La amida pura aislada se redisolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió hidróxido potásico (8,72 ml, 8,72 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La solución resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, 39% en tres etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 534. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 6 H) 2,80 (d, *J* = 4,41 Hz, 3H) 3,06 (t, *J* = 8,03 Hz, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,43 (t, *J* = 8,23 Hz, 2H) 5,42 (s, 1H) 6,26-6,27 (m, 1H) 6,85 - 6,93 (m, 1H) 6,93 - 6,95 (m, 1H) 6,96 (s, 1H) 7,28 - 7,38 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 8,37 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H) 8,51 - 8,58 (m, 1H) 8,62 (s, 1H) 10,17 (s, 1H) 11,26 (s, 1H).

Ejemplo 194:**2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetil-L-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo(2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**

- 5 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 1,043 mmol) y 1-[(2S)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (302 mg, 1,147 mmol) en THF (50 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase orgánica se retiró, se concentró por evaporación rotatoria, los sólidos se trituraron en acetato de etilo/hexanos y se secaron al vacío doméstico antes de la siguiente etapa. IEN-EM (M+H)⁺ = 670. Después, los sólidos se añadieron a THF (50 ml)mmol) seguido de metilamina 2,0 M/THF (16,80 ml, 33,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. A continuación, la reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM durante 30 min). IEN-EM (M+H)⁺ = 701. La amida pura aislada se redisolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió hidróxido potásico (2,497 ml, 12,49 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La solución resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 35% en tres etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 547, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,42 Hz, 3H) 2,20 (s, 6 H) 2,80 (d, J = 4,41 Hz, 3H) 3,06 - 3,18 (m, 2H) 3,55 - 3,66 (m, 1H) 3,77 (s, 3H) 4,11 - 4,21 (m, 1H) 4,38 - 4,48 (m, 1H) 6,25-6,31 (m, 1H) 6,83 - 6,94 (m, 1H) 6,94 - 7,02 (m, 2H) 7,26 - 7,37 (m, 1H) 7,57 (s, 1H) 8,36 (d, J = 8,43 Hz, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 10,16 (s, 1H) 11,26 (s, 1H).

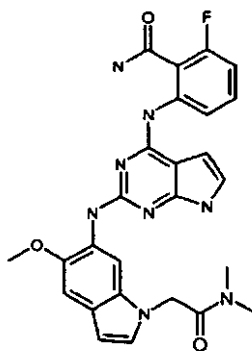
Ejemplo 195:**2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetil-D-alanil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo(2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**

- 25 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 1,043 mmol) y 1-[(2R)-2-(dimetilamino)propanoil]-5-(metiloxi)- 2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (302 mg, 1,147 mmol) en THF (50 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase orgánica se retiró, se concentró por evaporación rotatoria, los sólidos se trituraron en acetato de etilo/hexanos y se secaron al vacío doméstico antes de la siguiente etapa. IEN-EM (M+H)⁺ = 670. Después, los sólidos se añadieron a THF (50 ml)mmol) seguido de metilamina 2,0 M/THF (26,1 ml, 52,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. A continuación, la reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM durante 30 min). IEN-EM (M+H)⁺ = 701. La amida pura aislada se redisolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió hidróxido potásico (2,497 ml, 12,49 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La solución resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 17% en tres etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 547. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,62 Hz, 3H) 2,20 (s, 6 H) 2,80 (d, J = 4,41 Hz, 3H) 3,08 - 3,16 (m, 2H) 3,56

- 3,64 (m, 1H) 3,77 (s, 3H) 4,12 - 4,23 (m, 1H) 4,36 - 4,45 (m, 1H) 6,26-6,28 (m, 1H) 6,85 - 6,94 (m, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 7,27 - 7,37 (m, 1H) 7,57 (s, 1H) 8,36 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H) 8,52 - 8,60 (m, 1H) 8,62 (s, 1H) 10,16 (s, 1H) 11,26 (s, 1H).

Ejemplo 196:

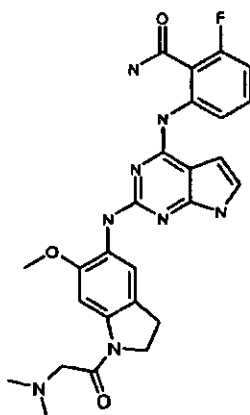
5 **2-[(2-[[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-5-(metiloxi)-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida**



De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-5-(metiloxi)-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,25 g, 0,54 mmol) y 2-[6-amino-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-*N,N*-dimetilacetamida (0,16 g, 0,64 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, 6% en 3 etapas) en forma de un sólido de color gris. Los análisis CLEM (ESI+) y RMN ¹H indicaron la oxidación del indolina en el indol. IEN-EM (M+H)⁺ = 517. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,78 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,93 (s, 2H) 6,19-6,20 (m, 1H) 6,29-6,30 (m, 1H) 6,82 - 6,91 (m, 1H) 6,94 - 7,01 (m, 1H) 7,04 - 7,11 (m, 2H) 7,25 - 7,35 (m, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,45 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H) 10,48 (s, 1H) 11,23 (s, 1H).

Ejemplo 197:

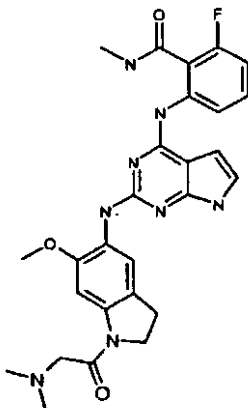
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida



De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,18 g, 0,39 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina (0,12 g, 0,47 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 25% en 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. IEN-EM (M+H)⁺ = 519. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 3,02 (t, $J = 8,24$ Hz, 2H) 3,16 (s, 2H) 3,79 (s, 3H) 4,13 (t, $J = 8,15$ Hz, 2H) 6,22 (s, 1H) 6,87 - 6,98 (m, 2H) 7,38-7,45 (m, 2H) 7,85 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,34 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H) 10,35 (s, 1H) 11,34 (s, 1H)

Ejemplo 198:

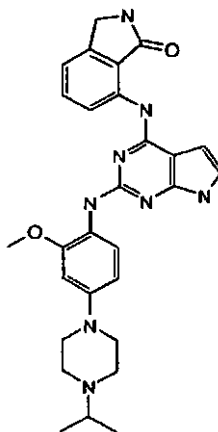
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



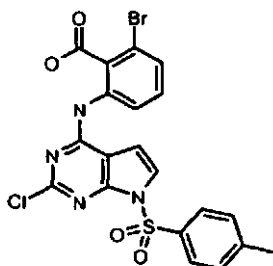
- 5 De una manera análoga a Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,14 g, 0,31 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina (0,09 g, 0,37 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 31% en 3 etapas) en forma de escamas de color verde. IEN-EM (M+H)⁺ = 533; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 2,74 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H) 3,02 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H) 3,16 (s, 2H) 3,79 (s, 3H) 4,13 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 6,26-6,27 (m, , 1H) 6,90 - 6,96 (m, 2H) 7,38 - 7,45 (m, 2H) 7,84 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,20 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 8,48-8,51 (m, 1H) 10,01 (s, 1H) 11,32 (s, 1H)

Ejemplo 199:

- 15 **7-[(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

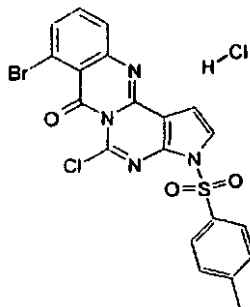


Etapa A/Intermedio D23: ácido 2-bromo-6-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzoico



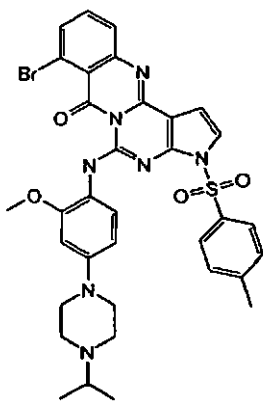
Una suspensión de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2 g, 5,84 mmol), ácido 2-amino-6-bromobenzoico (2,53 g, 11,69 mmol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (7,55 g, 58,4 mmol) en 2-propanol (150 ml) se calentó a 90 °C durante 5 días. El disolvente se eliminó, el residuo de redisolvió en DCM (150 ml), se lavó con HCl 1 M (100 ml), la fase orgánica se separó, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM). Después, el producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo/hexanos para obtener ácido 2-bromo-6-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzoico (1,5 g, 49%). IEN-EM (M+H)⁺ = 521.

Etapa B/Intermedio D24: Hidrocloruro de 8-bromo-5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



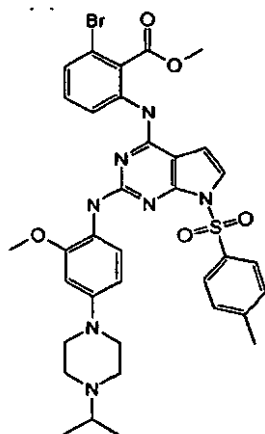
A una solución de ácido 2-bromo-6-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzoico (1,5 g, 2,87 mmol) en THF (200 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (4,31 ml, 8,62 mmol, DCM 2,0 M) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró en un evaporador rotatorio, se redisolvieron en THF, se evaporaron de nuevo y se sometieron a alto vacío antes de la siguiente etapa para producir hidrocloruro 8-bromo-5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (1,3 g, 90%). IEN-EM (M+H)⁺ = 503.

Etapa C/Intermedio D25: 8-bromo-5-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



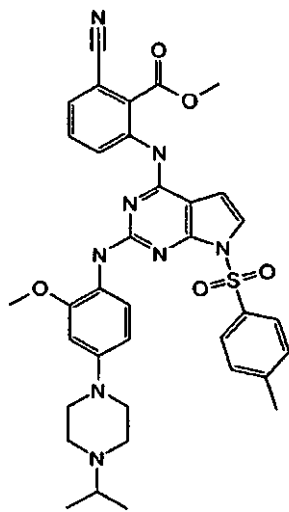
Una suspensión de hidrocloruro de 8-bromo-5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (100 mg, 0,19 mmol) y [4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amina 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (59,4 mg, 0,238 mmol) en THF (50 ml) se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró por evaporación rotatoria para dar 8-bromo-5-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,120 g, 84%). IEN-EM (M+H)⁺ = 716.

Etapa D/Intermedio D26: 2-bromo-6-({2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzoato de metilo



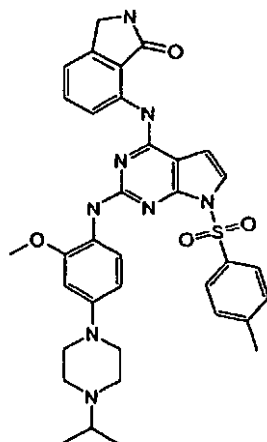
Una solución de 8-bromo-5-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2,3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (120 mg, 0,167 mmol) y carbonato potásico (69,4 mg, 0,502 mmol) en metanol (25 ml) se agitó a temperatura ambiente. La reacción se filtró para retirar la base, la fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró por evaporación rotatoria, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM) para dar 2-bromo-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzoato de metilo (0,1 g, 80%). IEN-EM (M+H)⁺ = 748.

Etapa E/intermedio D27: 2-ciano-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzoato de metilo



A una solución desgasificada con N₂ de 2-bromo-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzoato de metilo (500 mg, 0,668 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (154 mg, 0,134 mmol) y cianuro de cinc (94 mg, 0,801 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 min. Después, el disolvente se eliminó, el residuo se redisolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (50 ml), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 5%/DCM) para proporcionar 2-ciano-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzoato de metilo (0,4 g, 86%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,62 Hz, 6 H) 2,33 (s, 3H) 2,57 - 2,64 (m, 4 H) 2,65 - 2,72 (m, 1H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,63 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 6,53-55 (m, , 1H) 6,64-6,66 (m, 1H) 6,81 (d, *J* = 4,01 Hz, 1H) 7,36 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H) 7,38 (d, *J* = 4,01 Hz, 1H) 7,52 - 7,57 (m, 1H) 7,58 - 7,65 (m, 1H) 7,71 - 7,74 (m, 1H) 7,91 (d, *J* = 8,23 Hz, 2H) 7,95 (s, 1H) 7,99 - 8,04 (m, 1H) 9,95 (s, 1H).

Etapa F/Intermedio D28: 7-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



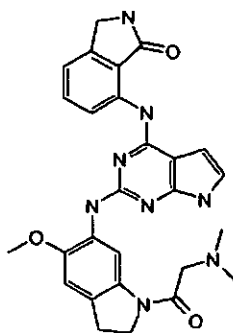
5 A una solución de 2-ciano-6-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzoato de metilo (200 mg, 0,288 mmol) en metanol (50,0 ml) y THF (50 ml) se le añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (137 mg, 0,576 mmol). A esto se le añadió borohidruro sódico (109 mg, 2,88 mmol) y reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (25 ml) y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un lecho de Celite, se adsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM) para proporcionar la lactama (165 mg, 86%). IEN-EM (M+H)⁺ = 667.

Etapa G/Ejemplo 199: 7-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

15 A una solución de 7-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (140 mg, 0,210 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió hidróxido potásico 1,0 M (6,30 ml, 6,30 mmol) y la reacción resultante se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se lavó con salmuera (5 ml), la fase orgánica se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM) para producir 7-({2-([4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,070 g, 75%). IEN-EM (M+H)⁺ = 513, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,42 Hz, 6 H) 2,61 (d, J = 9,23 Hz, 4 H) 3,08 - 3,16 (m, 4 H) 3,81 (s, 3H) 4,39 (s, 2H) 6,27 (dd, J = 3,41, 1,81 Hz, 1H) 6,51 (dd, J = 8,73, 2,51 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 2,61 Hz, 1H) 6,97 (dd, J = 3,41, 2,21 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,43 - 7,50 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,83 (d, J = 8,83 Hz, 1H) 8,69 (d, J = 8,23 Hz, 2H) 8,79 (s, 1H) 10,45 (s, 1H) 11,33 (s, 1H).

Ejemplo 200:

25 **7-({2-([1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]aminol-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

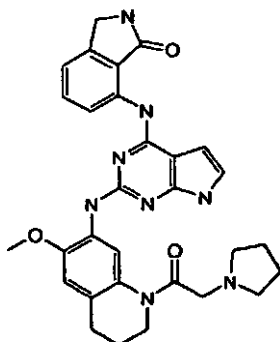


30 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 199, se obtuvo 7-({2-([1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]aminol-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona a partir de hidrocloreto de 8-bromo-5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,5 g, 0,93 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (0,27 g, 1,1 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, 17% en cinco etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 513. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H) 3,11-

3,21 (m, 4 H) 3,77 (s, 3H) 4,19 (t J=8,43 Hz, 2H) 4,37 (s, 2H) 6,27 (s, 1H) 6,98 (s, 2H) 7,06 (d, J = 7,42 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 7,62 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 8,58 (s, 1H) 8,65 (d, J = 8,23 Hz, 1H) 8,78 (s, 1H) 10,47 (s, 1H) 11,31 (s, 1H).

Ejemplo 201:

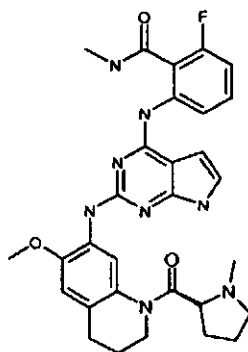
5 **7-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**



10 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 199, se obtuvo 7-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona a partir de hidrocloreto de 8-bromo-5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,45 g, 0,83 mmol) y 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,28 g, 0,98 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 11% en cinco etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 553. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 - 1,60 (m, 4 H) 1,84 - 1,95 (m, 2H) 2,50-2,79 (m, 8 H) 3,74 (t, J = 6,32 Hz, 2H) 3,86 (s, 3H) 4,40 (s, 2H) 6,31 (s, 1H) 6,88 (s, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,09-7,12 (m, 1H) 7,42-7,49 (m, 1H) 7,66 (s, 1H) 8,46 (s, 1H) 8,67 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 8,80 (s, 1H) 10,52 (s, 1H) 11,44 (s, 1H).

15 **Ejemplo 202:**

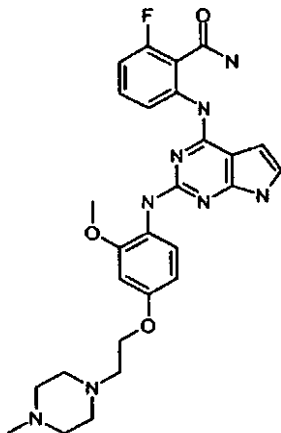
2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(4-metil-L-prolil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



20 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,63 mmol) y 6-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina 217 mg, 0,75 mmol) en THF (50 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase orgánica se retiró, se concentró por evaporación rotatoria, los sólidos se trituraron en acetato de etilo/hexanos y se secaron al vacío doméstico antes de la siguiente etapa. Después, los sólidos se añadieron a THF (50 ml), seguido de una solución de metilamina (2 M en THF, 7,40 ml, 3,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. A continuación, la reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH a 10%/DCM durante 30 min). IEN-EM (M+H)⁺ = 727. La amida pura aislada se redisolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió hidróxido potásico (2,497 ml, 12,49 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La solución resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH 10% /DCM) para proporcionar 2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-metil-L-prolil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,1 g, 28% en tres etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 573; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 - 1,98 (m, 6 H) 2,06 (s, 3H) 2,11 -2,20 (m, 1H) 2,58 - 2,73 (m, 2H) 2,78 (d, J = 4,41 Hz, 3H) 2,85 - 2,97 (m, 1H) 3,41 - 3,52 (m, 2H) 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 203

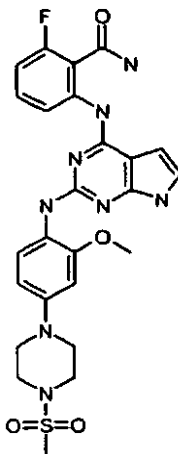
2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)benzamida (0,182 g, 0,340 mmol, 51%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,400 g, 0,87 mmol), hidróxido de amonio a 27%, y 2-(metiloxi)-4-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]oxi]anilina (0,346 g, 1,3 mmol) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (s, 3H) 2,24 - 2,48 (m, 8 H) 2,68 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 3,82 (s, 3H) 4,07 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 6,22 (dd, *J* = 3,39, 1,83 Hz, 1H) 6,50 (dd, *J* = 8,75, 2,61 Hz, 1H) 6,64 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H) 6,86 - 7,01 (m, 2H) 7,35 - 7,50 (m, 2H) 7,92 - 8,07 (m, 2H) 8,10 (s, 1H) 8,47 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 10,45 (s, 1H) 11,33 (s, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ = 536)
- 10

Ejemplo 204

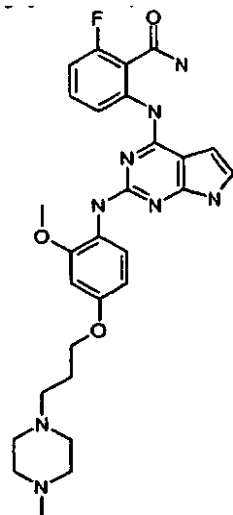
2-fluoro-6-[[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 15 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-[[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-piperazinil]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,156 g, 0,28 mmol, 43%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio a 27% y 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]anilina (0,242 g, 0,85 mmol) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,94 (s, 3H) 3,19 - 3,30 (m, 8 H) 3,83 (s, 3H) 6,19 - 6,25 (m, 1H) 6,49 - 6,56 (m, 1H) 6,69 (d, *J* = 2,29 Hz, 1H) 6,87 - 7,00 (m, 2H) 7,38 - 7,48 (m, 2H) 7,94 - 8,04 (m, 2H) 8,07 - 8,13 (m, 1H) 8,48 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H) 10,46 (s, 1H) 11,30 - 11,36 (m, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ = 555)
- 20

Ejemplo 205

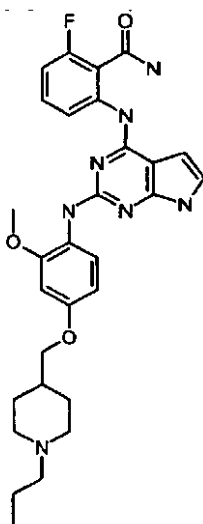
2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (0,206 g, 0,376 mmol, 56%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,400 g, 0,87 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]anilina (0,364 g, 1,3 mmol) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,77 - 1,92 (m, 2H) 2,15 (s, 3H) 2,21 - 2,46 (m, 10 H) 3,79 (s, 3H) 3,94 - 4,01 (m, 2H) 6,20 (dd, *J* = 3,44, 1,88 Hz, 1H) 6,47 (dd, *J* = 8,75, 2,61 Hz, 1H) 6,60 (d, *J* = 2,66 Hz, 1H) 6,84 - 6,98 (m, 2H) 7,33 - 7,46 (m, 2H) 7,87 - 8,14 (m, 3H) 8,45 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 10,44 (s, 1H) 11,30 (s, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ = 549)

Ejemplo 206

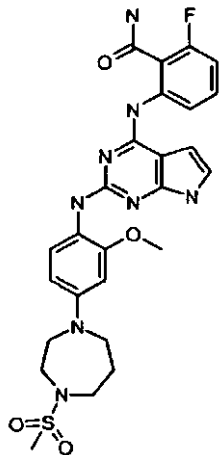
2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-[[1-propil-4-piperidinil]metil]oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida



- 15 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-({2-[(2-(metiloxi)-4-[[1-propil-4-piperidinil]metil]oxi]fenil)amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (0,200 g, 0,284 mmol, 63%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,300 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio a 27% y 2-(metiloxi)-4-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi]anilina (0,236 g, 0,848 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H) 1,24 - 1,38 (m, 2H) 1,38 - 1,50 (m, 2H) 1,66 - 1,81 (m, 3H) 1,81 - 1,94 (m, 2H) 2,18 - 2,26 (m, 2H) 2,83 - 2,93 (m, 2H) 3,78 - 3,85 (m, 5 H) 6,22 (dd, *J* = 3,44, 1,88 Hz, 1H) 6,49 (dd, *J* = 8,75, 2,61 Hz, 1H) 6,62 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H) 6,86 - 7,00 (m, 2H) 7,37 - 7,48 (m, 2H) 7,95 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,47 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 10,45 (s, 1H) 11,32 (s, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 549)

Ejemplo 207

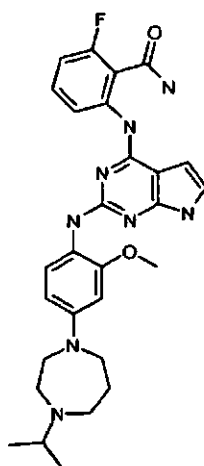
2-fluoro-6-[[2-({2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-[[2-({2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]fenil}amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (158 mg, 0,278 mmol, 67%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (233 mg, 0,55 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]anilina (216 mg, 0,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 - 1,97 (m, 2H) 2,83 (s, 3H) 3,20 (dd, J = 6,14, 5,41 Hz, 2H) 3,45 (t, J = 5,04 Hz, 2H) 3,57 - 3,69 (m, 4 H) 3,80 (s, 3H) 6,19 (dd, J = 3,48, 1,83 Hz, 1H) 6,27 - 6,35 (m, 1H) 6,40 (d, J = 2,47 Hz, 1H) 6,92 (t, J = 2,84 Hz, 2H) 7,33 (s, 1H) 7,35 - 7,45 (m, 1H) 7,73 (d, J = 8,71 Hz, 1H) 8,01 (s a, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,53 (d, J = 8,43 Hz, 1H) 10,47 (s, 1H) 11,26 (s, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ = 569).

Ejemplo 208:

- 15 **2-fluoro-6-[[2-[[4-[4-(1-metiletil)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**

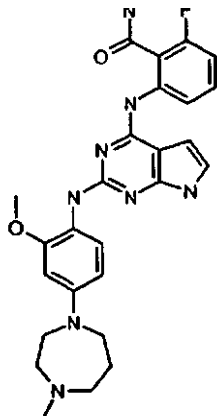


- 20 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-[[2-[[4-[4-(1-metiletil)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (70 mg, 0,132 mmol, 65%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (250 mg, 0,54 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-[4-(1-metiletil)hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-2-(metiloxi)anilina (185 mg, 0,71 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (d, J = 5,49 Hz, 6 H) 1,82 (s a, 2H) 2,50 (s a, 2 H) (bajo pico de DMSO) 2,71 (s a, 2H) 2,81 - 2,96 (m, 1H) 3,49 (d, J = 5,13 Hz, 4 H) 3,77 (s, 3H) 6,18 (d, J = 1,65 Hz, 1H) 6,25 (d, J = 8,52 Hz, 1H) 6,34 (s a, 1H) 6,82 - 6,96 (m, 2H) 7,29 - 7,42 (m, 2H) 7,62 (d, J = 7,97 Hz, 1H) 7,96 - 8,15 (m, 2H) 8,55 (d, J = 8,52 Hz, 1H) 10,48 (s, 1H) 11,23 (s a, 1H). (ESIMS (M+H)⁺ = 533)

25

Ejemplo 209

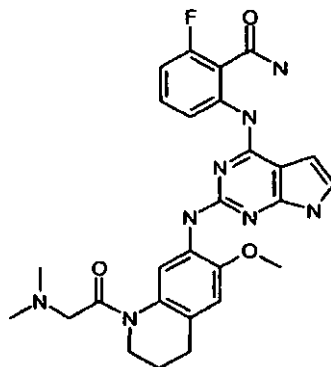
2-fluoro-6-[(2-[[4-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



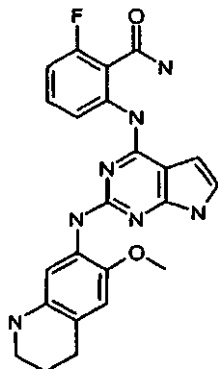
- 5 De acuerdo con el Procedimiento General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[4-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (116 mg, 0,230 mmol, 57%) a partir de 2-[(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (300 mg, 0,85 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 4-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-2-(metiloxi)anilina (260 mg, 1,1 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 - 1,98 (m, 2H) 2,31 (s a, 3H) 2,50 (s a, 2H) 2,67 (d, J = 1,56 Hz, 2H) 3,45 (t, J = 6,13 Hz, 2H) 3,49 - 3,59 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 6,19 (dd, J = 3,16, 1,69 Hz, 1H) 6,25 (dd, J = 8,79, 2,29 Hz, 1H) 6,34 (d, J = 2,11 Hz, 1H) 6,81 - 6,96 (m, 2H) 7,27 - 7,47 (m, 2H) 7,65 (d, J = 8,70 Hz, 1H) 7,96 - 8,17 (m, 2H) 8,54 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 10,47 (s, 1H) 11,23 (s a, 1H) (ESIMS (M+H)⁺ = 505)

Ejemplo 210

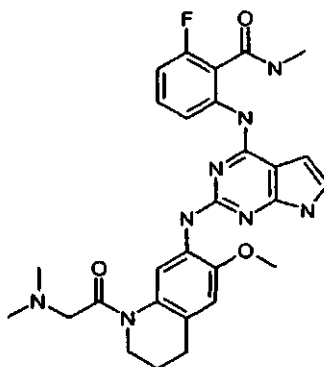
- 15 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,036 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,090 g, 0,34 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71-1,82 (m, 2H), 2,01 (s a, 6 H), 2,52-2,62 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 8,23-8,35 (m, 2H), 10,36 (s a, 1H), 11,29 (s a, 1H).

Ejemplo 211**2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**

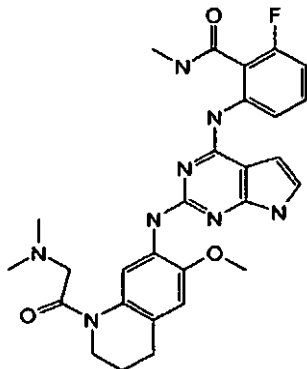
- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se aisló 2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,015 g) en forma de un subproducto durante la hidrólisis del grupo tosilato, durante la preparación mencionada anteriormente de 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76-1,85 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,91 (s a, 1H), 6,22-6,24 (m, 1H), 6,55 (s, 1H),
10 6,90 - 6,99 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,31 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 448.

Ejemplo 212**2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**

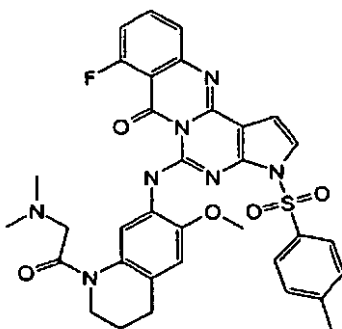
- 15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,041 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[[4-metilfenil]sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), metil amina y 1-[[dimetilamino]acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,090 g, 0,34 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82-1,93 (m, 2H), 2,11 (s a, 6H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,21-8,28 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,51-8,58 (m, 1H), 10,10 (s a, 1H), 11,37 (s a, 1H); IEN-EM (M)⁺ = 546.
- 20

Ejemplo 212 (Preparación Alternativa)

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

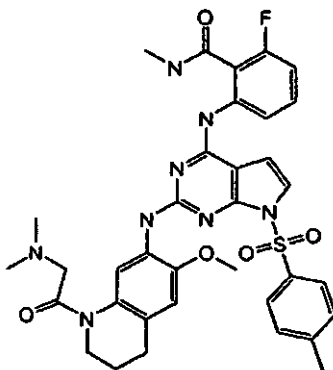


- 5 Etapa A/Intermedio D71: 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



- 10 A una suspensión de 2-((2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (5,0 g, 10,87 mmol), 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (3,44 g, 13,05 mmol) y yoduro potásico (0,090 g, 0,544 mmol) en trifluoroetanol (250 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (10,87 ml, 43,5 mmol). La reacción se calentó durante una noche en un recipiente a presión equipado con un tapón de Teflón a rosca. La reacción se diluyó con THF (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase orgánica se retiró, se concentró en un evaporador rotatorio, los sólidos se trituraron en acetato de etilo/hexanos y se secaron al vacío doméstico antes de la siguiente etapa para proporcionar 5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (5,0 g, 68%). IEN-EM (M+H)⁺ = 670.

Etapa B/Intermedio D72: 2-((2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



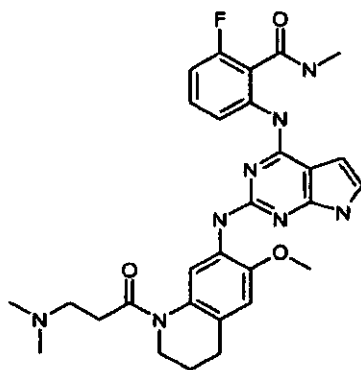
5 A una solución de se le añadió 5-{{[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino}-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (5,0 g, 7,47 mmol) en THF (200 ml) 2,0 M metilamina en THF (74,7 ml, 149 mmol) y la reacción resultante se agitó durante una noche a ta. La reacción en bruto se adsorbió a gel de sílice y se purificó por CL (DCM a MeOH 5%/DCM) para dar 2-{{[1-(*N,N*- dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida (3,2 g, 61%). IEN-EM (M+H)⁺ = 701.

Etapa C/Ejemplo 212 (Preparación Alternativa) : 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida

10 A una solución de 2-{{[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida (3,2 g, 4,57 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió hidróxido potásico 1,0 M (91 ml, 91 mmol) y la reacción resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se adsorbió a gel de sílice y se purificó por CL (DCM a MeOH a 5%/DCM) para proporcionar 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (1,8 g, 72%). IEN-EM (M+H)⁺ = 547. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,79 - 1,88 (m, 2H) 2,07 (s a, 6 H) 2,59 - 2,68 (m, 2H) 2,74 (d, J = 4,58 Hz, 3H) 3,20 (s, 2H) 3,66 (t, J = 6,13 Hz, 2H) 3,80 (s, 3H) 6,25-6,28 (m, 1H) 6,78 (s, 1H) 6,88 - 6,98 (m, 2H) 7,32 - 7,39 (m, 1H) 7,45 (s, 1H) 8,20 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 8,38 (s, 1H) 8,46 - 8,59 (m, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,32 (s a, 1H).

Ejemplo 213

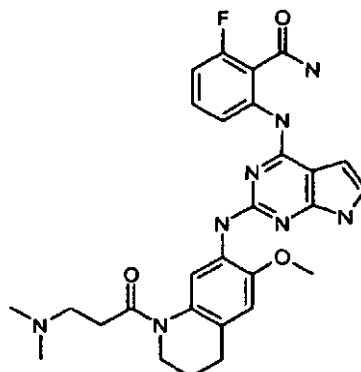
20 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetil-β-alanil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida



25 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetil-β-alanil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (0,053 g) a partir de 2-{{2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), metilamina y 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (0,12 g, 0,42 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,80 - 1,90 (m, 2H), 2,02 (s, 6 H), 2,51 - 2,55 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,74-2,83 (m, 5 H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,93-7,04 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 10,10 (s a, 1H), 11,79 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

30 Ejemplo 214

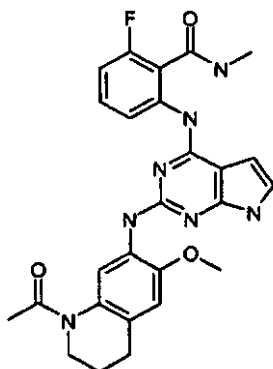
2-[[2-[[1-(*N,N*-dimetil-β-alanil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetil- β -alanil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,043 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 1-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (0,12 g, 0,42 mmol). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,80-1,90 (m, 2H), 1,97 - 2,08 (s a, 6 H), 2,53-2,59 (m, señal por debajo de DMSO, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,00-8,11 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,82 (s a, 1H); IEN-EM (M+H) $^+$ = 547.

Ejemplo 215

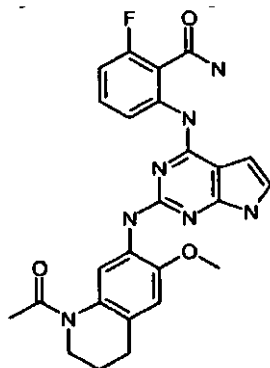
10 **2-[(2-[[1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**



Una mezcla de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,2 g, 0,44 mmol), se recogió en 1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (0,10 g mg, 0,43 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico (1,0 ml, 4,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La reacción se enfrió; se añadió exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de metilamina (5,0 ml, 10 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol de 0 a 20%/diclorometano con adiciones de amoniaco acuoso). Las fracciones "puras" se aislaron, se concentraron, se disolvieron en 1,4-dioxano (7,0 ml), se trataron con hidróxido potásico a 85% (750 mg, 11,4 mmol), agua (1,0 ml) y se agitaron durante 24 h a 80 °C. La reacción se enfrió; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice. La purificación adicional por HPLC de fase inversa (acetoneitrilo de 5 a 90%/agua, 0,05% de ácido trifluoroacético) proporcionó 2-[(2-[[1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,03 g, 0,06 mmol, 14% en 3 etapas). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,81 -1,92 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,32 (s a, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,17-8,26 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,52-8,59 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,42 (s a, 1H); IEN-EM (M+H) $^+$ = 504.

Ejemplo 216

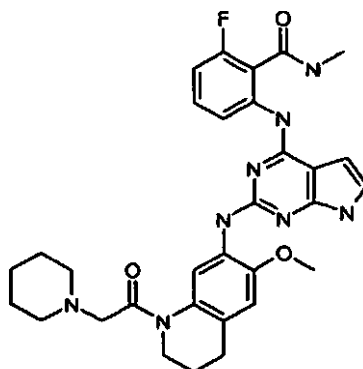
2-[(2-[[1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



Una mezcla de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,20 g, 0,44 mmol), 1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,10 g mg, 0,43 mmol) se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico (1,0 ml, 4,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La reacción se enfrió, se añadió exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (35 ml) y se trató con exceso de amoníaco acuoso a 27% (20 ml). La reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 1 h, se enfrió y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol de 0 a 20%/diclorometano). Las fracciones "puras" se aislaron, se concentraron, se disolvieron en 1,4-dioxano (7,0 ml), se trataron con hidróxido potásico (4,0 ml, 20 mmol, 5 M en agua) y se agitaron durante 24 h a 80 °C. La reacción se enfrió; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice. La purificación adicional por HPLC de fase inversa (acetonitrilo de 5 a 90%/agua, 0,05% de ácido trifluoroacético) proporcionó 2-[(2-[[1-acetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,03 g, 91% pura, 0,054 mmol, 13% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,81 -1,91 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,91 -6,98 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,36-8,41 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,44 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 490.

Ejemplo 217

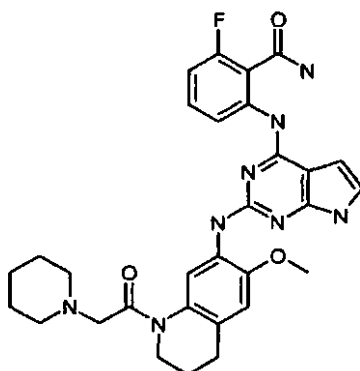
20 **2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,085 g) a partir de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (0,20 g, 0,44 mmol), metilamina y 6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,20 g, 0,66 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,28(m, 6H). 1,84 - 1,93 (m, 2H), 2,22 - 2,34 (m, 4 H), 2,64 - 2,69 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,29 - 6,32 (m, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 6,91 - 7,00 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,23 - 8,29 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,39 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 587.

Ejemplo 218

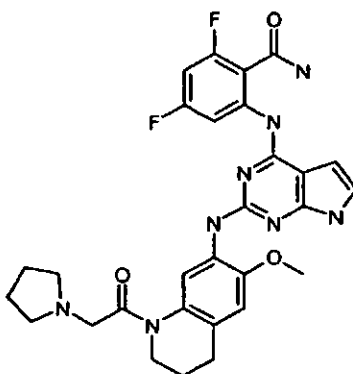
2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,095 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,20 g, 0,44 mmol), amoniaco acuoso a 27% y 6-(metiloxi)-1-(1-piperidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (0,20 g, 0,66 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 6 H), 1,83 - 1,94 (m, 2H), 2,22 - 2,34 (m, 4 H), 2,62 - 2,72 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,26 (dd, J=3,5, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,39 - 8,47 (m, 2H), 10,47 (s, 1H), 11,41 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 573

Ejemplo 219

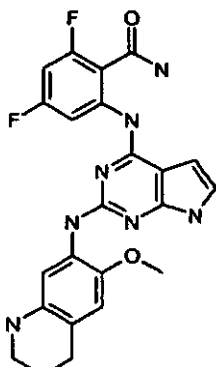
- 10 **2,4-difluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



- Una mezcla de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida (0,20 g, 0,42 mmol) y 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (0,20 g, 0,69 mmol) se recogió en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1,5 ml, 6,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La reacción se enfrió; se añadió exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de amoniaco acuoso a 27% (5,0 ml). La reacción se agitó durante 16 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml), se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml), agua (2,0 ml), se trató con hidróxido potásico a 85% (750 mg, 11,4 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se enfrió; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2,4-difluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,044 g, 0,073 mmol, 17% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,57 (m, 4 H), 1,87 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 4 H), 2,64-2,75 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,82-6,96 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34-8,40 (m, 1H), 8,50-8,56 (m, 1H), 11,19 (s, 1H), 11,46 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 577

Ejemplo 220

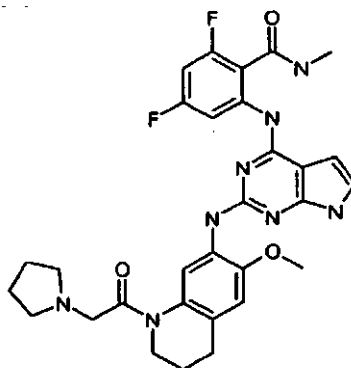
- 30 **2,4-difluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida**



Se aisló 2,4-difluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,023 g, 0,047 mmol, 11% en 3 etapas) en forma de un subproducto durante la preparación mencionada anteriormente de 2,4-difluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,75 - 1,84 (m, 2H), 2,65 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,97 (m, 1H), 6,21 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 3,5, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,58-8,63 (m, 1H), 11,12 (s, 1H), 11,36 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 466

Ejemplo 221

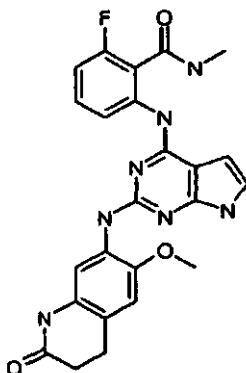
2,4-difluoro-*N*-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



Una mezcla de 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4,6-difluorobenzamida (0,20 g, 0,42 mmol) y 6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinamina (0,20 g, 0,69 mmol) se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1,5 ml, 6,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La reacción se enfrió, se añadió exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de metilamina (3,0 ml, 6,0 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml), se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml), agua (2,0 ml), se trató con hidróxido potásico a 85% (750 mg, 11,4 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se enfrió; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2,4-difluoro-*N*-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,028 g, 0,047 mmol, 11% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,58 (m, 4 H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,31-2,46 (m, 4 H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,32 (señal por debajo de H₂O, 2H), 3,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,28 (dd, *J* = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,35-8,44 (m, 2H), 8,55-8,61 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 11,44 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 591.

Ejemplo 222

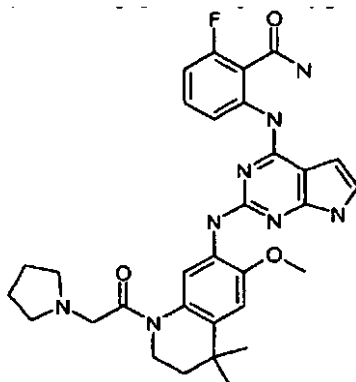
2-fluoro-*N*-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-*N*-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,026 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), metilamina y 7-amino-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (0,063 g, 0,33 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,27 (dd, *J* = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,91 -6,99 (m, *J* = 3,4, 2,2 Hz, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,52-8,57 (m, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 476.

Ejemplo 223

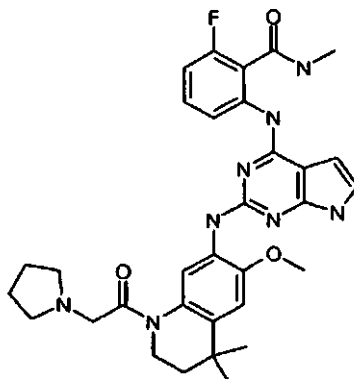
2-[[2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[[4-(metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5] pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,27 g, 0,54 mmol) y 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,19 mg, 0,60 mmol) se recogió en 2,2,2-trifluoroetanol (25 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (15 ml) y se trató con exceso de amoníaco acuoso a 27% (10 ml). La reacción se agitó durante 16 h; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml), se diluyó con metanol (5,0 ml), se trató con metóxido sódico (324 mg, 6,00 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano a una mezcla 8:1 de diclorometano:metanol:amoníaco 2 M en metanol) para proporcionar 2-[[2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,103 g, 0,22 mmol, 36% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,43 - 1,55 (m, 4 H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 2,35 - 2,47 (m, 4 H), 3,36 (s a, 2H), 3,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,25 - 6,28 (m, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,40-8,47 (m, 2H), 10,49 (s, 1H), 11,43 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 587.

Ejemplo 224

2-[[2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*- metilbenzamida

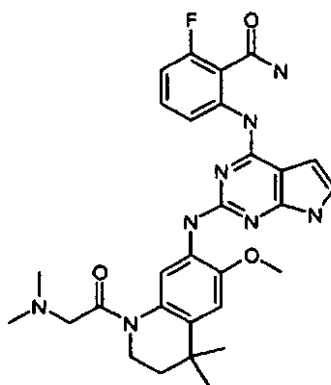


Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[[4-(metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,13 g, 0,27 mmol) y 4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,095 mg,

0,30 mmol) se recogió en 2,2,2-trifluoroetanol (25 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de metilamina (5,0 ml, 10 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml), se diluyó con metanol (5,0 ml), se trató con metóxido sódico (250 mg, 4,63 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano a una mezcla 8:1:1 de diclorometano:metanol:amoniac 2 M en metanol) para proporcionar 2-[(2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1-(1-pirrolidinil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (0,03 g, 0,05 mmol, 16% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,44 - 1,55 (m, 4 H), 1,68 - 1,75 (m, 2H), 2,36 - 2,45 (m, 4 H), 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,39 (s, 2 H, pico por debajo de H₂O), 3,72 - 3,79 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,30 - 6,33 (m, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 3H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,52 - 8,61 (m, 1H), 10,11 (s, 1H), 11,41 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 601.

Ejemplo 225

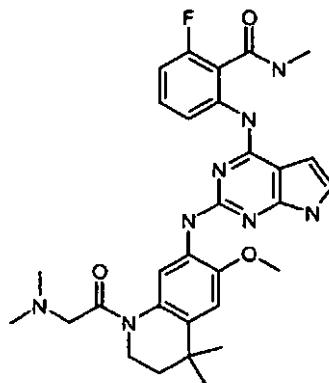
2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,27 g, 0,54 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,18 g, 0,60 mmol) se recogió en 2,2,2-trifluoroetanol (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de amoniac acuoso a 27% (10 ml). La reacción se agitó durante 16 h a 50 °C en un vial cerrado herméticamente. La reacción se enfrió, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se diluyó con metanol (10 ml) y se trató con metóxido sódico (250 mg, 4,63 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de diclorometano a mezcla 8:1:1 de diclorometano:metanol:amoniac 2 M en metanol) para proporcionar 2-[(2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,043 g, 0,077 mmol, 12% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,68 - 1,76 (m, 2H), 2,12 (s a, 6 H), 3,28 (s, 2H), 3,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,25 - 6,28 (m, 1H), 6,91 - 7,02 (m, 3H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 2H), 10,47 (s, 1H), 11,42 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

Ejemplo 226

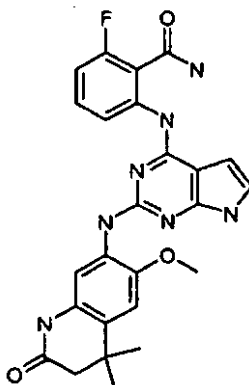
2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-
ona (0,27 g, 0,54 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (0,18 g,
0,60 mmol) se recogió en 2,2,2-trifluoroetanol (20 ml) y calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó
10 con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre
sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de
metilamina (10 ml, 20 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 16 h a 50 °C en un vial cerrado
herméticamente. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se añadió salmuera para ayudar
15 en la separación de las fases. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material
en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se diluyó con metanol (10 ml) y se trató con metóxido sódico (250
mg, 4,63 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de
etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y purificó por cromatografía en columna ultrarrápida
sobre gel de sílice (de diclorometano a mezcla 8:1:1 de diclorometano:metanol:amoníaco 2 M en metanol) para
proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,128 g, 0,223 mmol, 36% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz,
20 DMSO- d₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,67 - 1,77 (m, 2H), 2,11 (s a, 6 H), 2,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,75 (t, *J* =
6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,29 - 6,34 (m, 1H), 6,92-7,02 (s, 3H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,18 - 8,27 (m, 1H),
8,38 (s, 1H), 8,52 - 8,58 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,39 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 575.

Ejemplo 227

2-[(2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

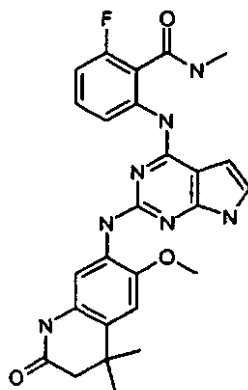


25 Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-
ona (0,20 g, 0,41 mmol) y 7-amino-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (0,10 g, 0,45 mmol) se
recogió en tetrahidrofurano (7,0 ml) y se sometió a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con
bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre
30 sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con exceso de amoníaco
acuoso a 27% (5,0 ml). La reacción se agitó durante 16 h; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y
se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml), se diluyó con metanol (5,0 ml), se trató con
metóxido sódico (250 mg, 4,63 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se

5 extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de diclorometano a mezcla 8:1:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 2 M en metanol) para proporcionar 2-[(2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,020 g, 0,041 mmol, 9% en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (s, 6 H), 2,33 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,21 -6,25 (m, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 6,96 - 7,00 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,29 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 490.

Ejemplo 228

10 2-[(2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida

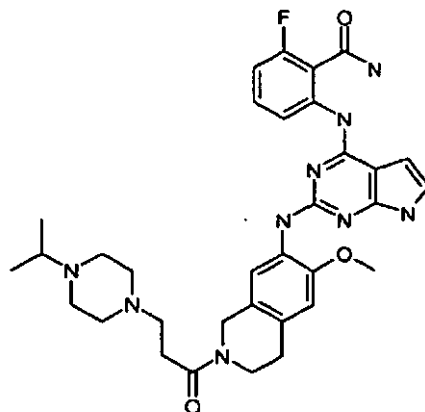


15 Una mezcla de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,20 g, 0,41 mmol) y 7-amino-4,4-dimetil-6-(metiloxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (0,10 g, 0,45 mmol) se recogió en tetrahydrofurano (7,0 ml) y se sometió a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se diluyó con tetrahydrofurano (10 ml) y se trató con exceso de metilamina (10 ml, 20 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 16 h y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 50 °C durante 6 h más. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se disolvió en tetrahydrofurano (5,0 ml), se diluyó con metanol (5,0 ml), se trató con metóxido sódico (700 mg, 28,5 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de diclorometano a mezcla 8:1:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 2 M en metanol) para proporcionar 2-[(2-[[4,4-dimetil-6-(metiloxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (0,100 g, 0,195 mmol, 43% en 3 etapas).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (s, 6 H), 2,32 (s, 2H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,28 (dd, J = 3,2, 1,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 2H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,52-8,58 (m, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,26 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 229

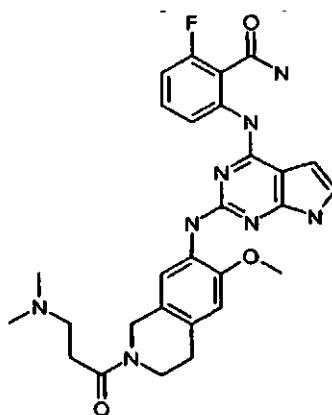
2-fluoro-6-[(2-[[2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,099 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-{3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]propanoil}-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,26 g, 0,73 mmol). La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) fue complicada debido a rotómeros de amida, δ ppm 0,90 - 1,00 (m, 6 H), 2,31 - 2,85 (m, algunas señales por debajo de DMSO, 15 H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,80 - 3,89 (m, 3H), 4,49 - 4,57 (m, 2H), 6,26 - 6,31 (m, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 6,93 - 7,04 (m, 2H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 8,01 - 8,21 (m, 3H), 8,34 - 8,44 (m, 1H), 10,39 - 10,47 (m, 1H), 11,35 - 11,47 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 630.

Ejemplo 230

- 15 2-[[2-[[2-(N,N-dimetil-β-alanil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida

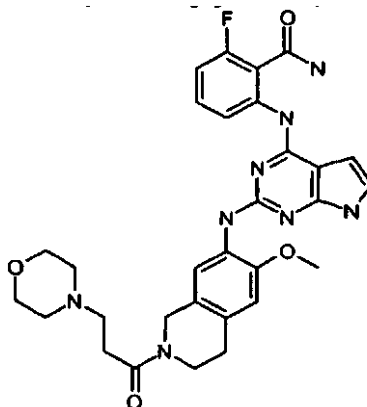


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[2-(N,N-dimetil-β-alanil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,134 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-[3-(dimetilamino)propanoil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,26 g, 0,96 mmol). La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) fue complicada debido a rotómeros de amida, δ ppm 2,15 (s, 6 H), 2,54 (m, señales por debajo de DMSO, 4 H), 2,67 - 2,85 (m, 2H), 3,64 - 3,72 (m, 2H), 3,81 - 3,89 (m, 3H), 4,48 - 4,56 (m, 2H), 6,25 - 6,31 (m, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 8,01 - 8,20 (m, 3H), 8,36 - 8,43 (m, 1H), 10,40 - 10,47 (m, 1H), 11,42 - 11,48 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 547.

25

Ejemplo 231

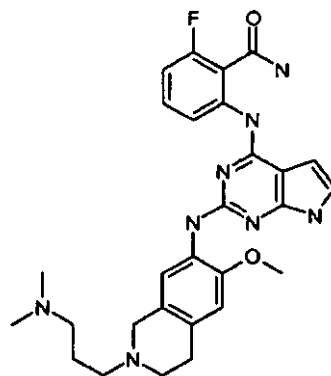
2-fluoro-6-[[2-{{6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, 2-fluoro-6-[[2-{{6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,120 g) se preparó a partir de 2-{{2-cloro-7-[[4-metilfenil]sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27%, y 6-(metiloxi)-2-[3-(4-morfolinil)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,35 g, 1,1 mmol).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) fue complicada debido a rotómeros de amida δ ppm 2,34 - 2,44 (m, 4 H), 2,54 - 2,60 (m, 4 H), 2,66 - 2,84 (m, 2H), 3,49 - 3,59 (m, 4 H), 3,63 - 3,72 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,48 - 4,56 (m, 2H), 6,24 - 6,33 (m, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 7,05 (m, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 1H), 8,08 - 8,22 (m, 2H), 8,36 - 8,44 (m, 1H), 10,40 - 10,45 (m, 1H), 11,35 - 11,47 (m, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 589,

Ejemplo 232

- 15 2-[[2-[[2-[3-(dimetilamino)propil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida

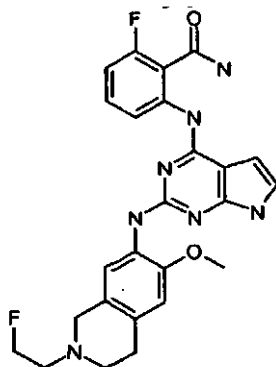


- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-[[2-[[2-[3-(dimetilamino)propil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,130 g) a partir de 2-{{2-cloro-7-[[4-metilfenil]sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,30 g, 0,65 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-[3-(dimetilamino)propil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,28 g, 1,1 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,62 - 1,72 (m, 2H), 2,20 (s, 6 H), 2,30 - 2,38 (m, 2H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,25 - 6,29 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,92 - 7,03 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,36 - 8,43 (m, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,36 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

25

Ejemplo 233

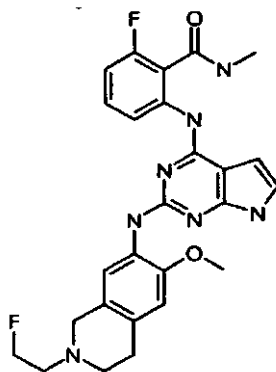
2-fluoro-6-[(2-[(2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[(2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,060 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,10 g, 0,45 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,71 -2,85 (m, 6 H), 3,53 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,54-4,71 (dt, J_{HF} = 47,5, J = 4,8 Hz, 2H), 6,25 - 6,28 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,91 -7,02 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,37 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 494.
- 10

Ejemplo 234

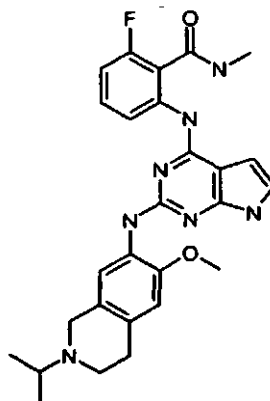
2-fluoro-6-[(2-[(2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida



- 15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[(2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (0,023 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), metilamina y 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,10 g, 0,45 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 - 2,84 (m, 9 H), 3,53 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,55 - 4,71 (dt, J_{HF} = 48,0, J = 4,6 Hz, 2H), 6,29 - 6,32 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,91 -7,02 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,35 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 508.
- 20

Ejemplo 235

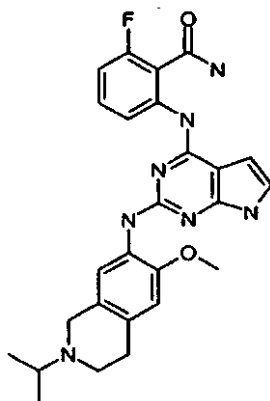
2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,060 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), metilamina y 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,105 g, 0,477 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 2,65 - 2,86 (m, 8 H), 3,51 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,29 - 6,32 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,52 - 8,58 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,33 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 504.
- 10

Ejemplo 236

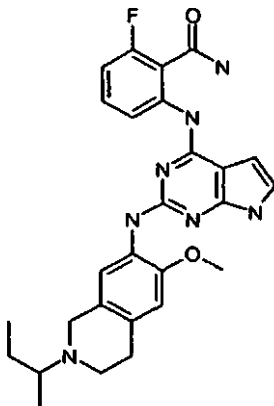
2-fluoro-6-[(2-[[2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 15 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,059 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), amoniaco acuoso a 27% y 2-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,105 g, 0,477 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 2,65 - 2,77 (m, 4 H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,27 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,92 - 7,02 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,35 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 490.
- 20

Ejemplo 237

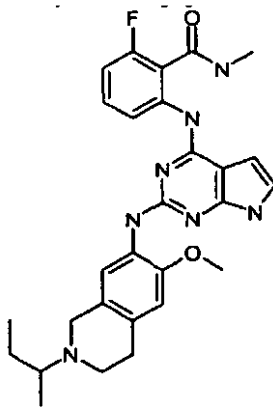
2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,065 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), amoniaco acuoso a 27% y 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,098 g, 0,419 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,29 - 1,41 (m, 1H), 1,52 - 1,63 (m, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 2H), 2,67 - 2,77 (m, 3H), 3,44 - 3,60 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,25 - 6,28 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 1H), 6,99 - 7,03 (s, 1H), 7,40 - 7,48 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,34 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 238

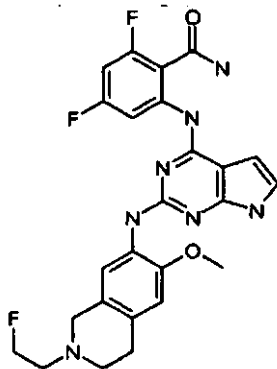
- 15 **2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida**



- 20 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2-fluoro-N-metil-6-[(2-[[6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida (0,084 g) a partir de 2-[[2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (0,15 g, 0,33 mmol), metilamina y 6-(metiloxi)-2-(1-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,098 g, 0,419 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,29 - 1,40 (m, 1H), 1,52 - 1,63 (m, 1H), 2,56 - 2,82 (m, 8 H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,27 - 6,36 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,92 - 7,03 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,51 - 8,62 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,32 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 239

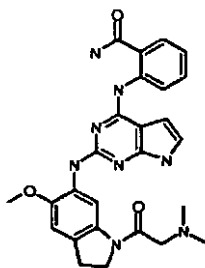
2,4-difluoro-6-[(2-{[2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



- 5 De acuerdo con Protocolo General III, se preparó 2,4-difluoro-6-[(2-{[2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida (0,031 g) a partir de 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-difluorobenzamida (0,15 g, 0,31 mmol), hidróxido de amonio acuoso a 27% y 2-(2-fluoroetil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,08 g, 0,36 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,71 -2,83 (m, 6 H), 3,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,53 - 4,70 (dt, J_{HF}=47,4, J = 4,7 Hz, 2H), 6,22 - 6,27 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,95 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H), 11,42 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 512.

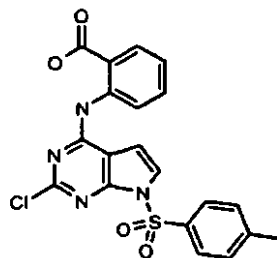
Ejemplo 240

2-[(2-{[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida



15

Etapa A/Intermedio D29: Ácido 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzoico

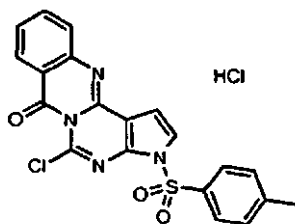


20

25

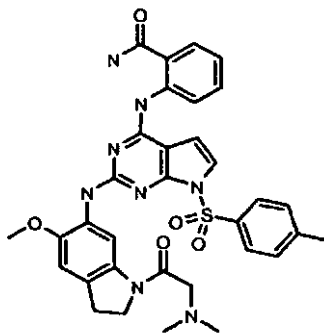
Una mezcla de 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (25 g, 73,1 mmol), ácido 2-aminobenzoico (10,02 g, 73,1 mmol) y DIPEA (63,8 ml, 365 mmol) en iPrOH (300 ml) se calentó un baño a 85 °C durante 17 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se concentró a aproximadamente la mitad del volumen. Se añadió EtOAc (400 ml), seguido de una solución acuosa 1 N de HCl (400 ml). La suspensión resultante se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc y se trituraron usando Et₂O para obtener ácido 2-[(2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzoico en forma de un sólido de color amarillo (28,44 g 88%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 7,11-7,23 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,61 Hz, 2H), 7,56-7,67 (m, 1H), 7,76 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,69 Hz, 1,46 Hz, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,29-8,36 (m, 1H), 11,36 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 443,06.

Etapa B/Intermedio D30: Hidrocloruro de 5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



5 Una mezcla de ácido 2-({2-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzoico (28 g, 63,2 mmol) en THF (500 ml) se trató con 2 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (8,30 ml, 95 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. La suspensión resultante se filtró para obtener hidrocloruro de 5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5] pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo (27,67 g, 95%). RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,37 (s, 3H), 7,07 (d, 4,21 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,21 Hz, 1H), 7,47 (d, 8,06 Hz, 2H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,78-7,90 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,18 (dd, J = 7,78 Hz, 1,74 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 8,42 Hz, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 424,97.

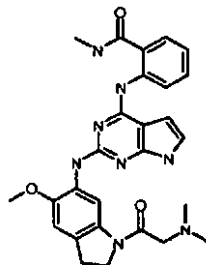
Etapa C/Intermedio D31: 2-({2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida



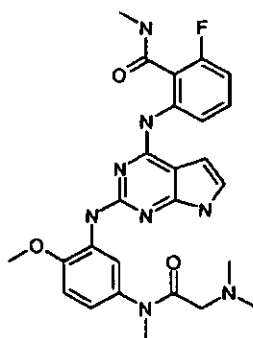
15 Una mezcla de hidrocloruro de 5-cloro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (500 mg, 1,084 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (270 mg, 1,084 mmol) en THF (50 ml) se calentó a 80 °C durante 7,5 h. Se añadió más 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3- dihidro-1H-indol-6-amina (270 mg, 1,084 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó a un total de 70 ml de los que 40 ml se diluyeron con una solución acuosa a 27% de NH₄OH (100 ml), se mantuvo a ta durante 3 días, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución saturada de NaCl (4 x 125 ml).
20 La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂, seguido de trituración usando una mezcla de CH₂Cl₂ y Et₂O para obtener 2-({2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida en forma de un sólido de color blanco (101 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,14-3,28 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,24 (t, J = 8,33 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,70-7,87 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 12,22 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 655,37.

Etapa D/Ejemplo 240: 2-[[2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H- indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]benzamida

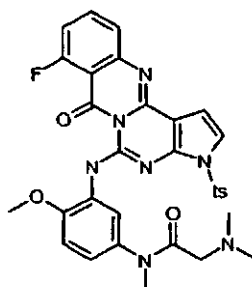
30 Una solución de 2-({2-[[1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzamida (100 mg, 0,153 mmol) en dioxano (13 ml) y una solución acuosa 1 M de KOH (0,764 ml, 0,764 mmol) se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener en forma de un sólido de color amarillo (56 mg, 74%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,40 (s, 6H), 3,07-3,20 (m, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,13 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,19-6,31 (m, 1H), 6,87-7,05 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,87 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 11,23 (s, 1H), 12,04 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 501,25.

Ejemplo 241**2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-metilbenzamida**

- 5 La mezcla de reacción restante de la preparación de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3- dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]benzamida se diluyó con una solución de metilamina (2 M en THF 15 ml, 30 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a ta durante 2 días y se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y una solución saturada de NaCl (125 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂, seguido de trituración usando una mezcla de CH₂Cl₂ y Et₂O. El producto en bruto se disolvió en dioxano (13 ml) y se trató con una solución acuosa 1 M de KOH (1,121 ml, 1,121 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h, se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color beige (70 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,26 (s, 6H), 2,83 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H), 3,04-3,28 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 6,23-6,38 (m, 1H), 6,87-7,07 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 7,33 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,67-8,81 (m, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 11,73 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 515,33.

20 Ejemplo 242**2-[(2-[[5-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-2-(metiloxi)fenil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**

- 25 Etapa A/Intermedio D32: *N*¹-[3-({8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-5-il)amino)-4-(metiloxi)fenil]-*N*¹,*N*²,*N*²-trimetilglicinamida



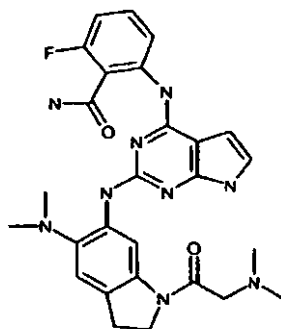
Una suspensión de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (2,00 g, 4,17 mmol) y *N*1-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*1,*N*2,*N*2-trimetilglicinamida (1,040 g, 4,38 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se mantuvo a 65 °C durante 16 horas en un tubo a presión cerrado herméticamente. La reacción se enfrió, se recogió a un residuo a presión reducida y se repartió entre diclorometano/bicarbonato sódico saturado con 2,2,2-trifluoroetanol añadido hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. La fase orgánica se separó, se recogió a un residuo a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar *N*1-[3-{{8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-5-il}amino)-4-(metiloxi)fenil]-*N*¹,*N*²,*N*²-trimetilglicinamida analíticamente pura (2,55 g, 3,96 mmol, rendimiento de 95%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. IEN-EM (M+H)⁺ = 644.

10 Etapa B/Ejemplo 242: 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

Una solución de *N*1-[3-{{8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-3,7-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-5-il}amino)-4-(metiloxi)fenil]-*N*1,*N*2,*N*2-trimetilglicinamida (0,800 g, 1,243 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se trató con metilamina 2,0 M (3,11 ml, 6,21 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se recogió a un residuo a presión reducida, se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió a un vial para microondas junto con NaOH 2,0 N (ac.) (8 ml). La mezcla se mantuvo en una atmósfera de calentamiento por microondas a 120 °C durante 12 minutos, se enfrió y se vertió en bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (0,140 g, 0,269 mmol, rendimiento de 21,64%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,47 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 1H), 6,93 - 7,06 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,11 (s, 6 H). IEN-EM (M+H)⁺ = 521.

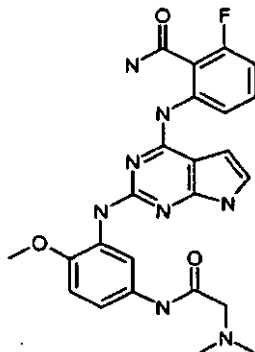
Ejemplo 243

25 2-[(2-[[5-(dimetilamino)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

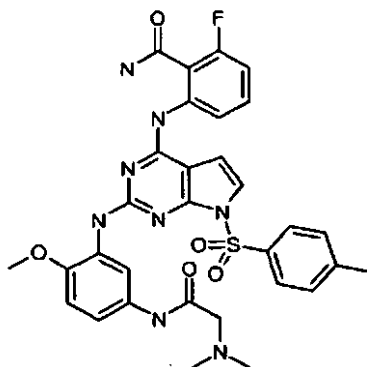


De una manera análoga a un procedimiento indicado anteriormente, se preparó 2-[(2-[[5-(dimetilamino)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona, 1-[(dimetilamino)acetil]-*N*5,*N*5-dimetil-2,3-dihidro-1H-indolo-5,6-diamina e hidróxido de amonio para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 45% en 3 etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 532, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,21 - 2,28 (m, 6 H) 2,54 - 2,62 (m, 6 H) 3,03 - 3,12 (m, 2H) 3,18 (s, 2H) 4,17 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H) 6,24-6,27 (m, 1H) 6,85-6,90 (m, 1H) 6,96-6,99 (m, 1H) 7,06 (s, 1H) 7,31 -7,40 (m, 1H) 7,67 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,51 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H) 8,77 (s, 1H) 10,54 (s, 1H) 11,32 (s, 1H).

Ejemplo 244

2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

- 5 Etapa A/Intermedio D37: 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

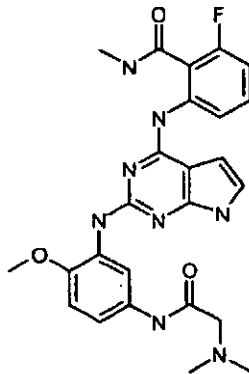


- Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (400 mg, 0,835 mmol) y hidrocloreto de *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (217 mg, 0,835 mmol) en THF (15 ml) en 2,2,2-trifluoroetanol (40 ml) se agitó a ta durante 3 días. El análisis CLEM indicó una reacción incompleta, por tanto, se añadió más hidrocloreto de *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (115 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de dejar enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml) y una solución acuosa a 27% de NH₄OH (100 ml) y se agitó a ta. Después de 20 h, se añadió CHCl₃ (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (364 mg, 67%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,60 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 4H), 7,51 (dd, *J* = 8,79, 2,56 Hz, 1H), 7,87-8,03 (m, 6H), 8,35 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 647.

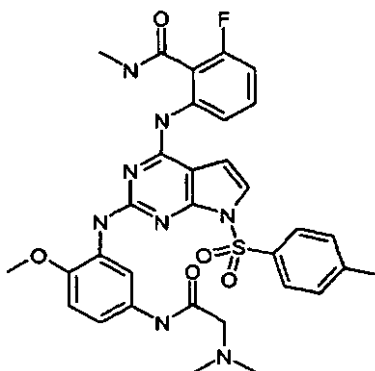
Etapa B/Ejemplo 244: 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

- Una mezcla de 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (362 mg, 0,560 mmol) y una solución acuosa 1 M de KOH (5,60 ml, 5,60 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 80 °C durante 7 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta. Se añadió EtOAc (50 ml), seguido de una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (131 mg, 48%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s, 6H), 3,03 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,26 (dd, *J* = 3,30, 1,83 Hz, 1H), 6,87-6,98 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 3,39, 2,29 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,79, 2,56 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,37 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 493.

Ejemplo 245

2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

- 5 Etapa A/Intermedio D38: 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

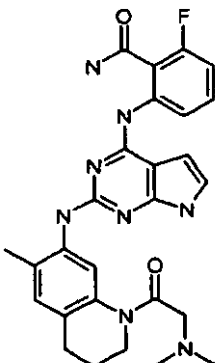


- Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (400 mg, 0,835 mmol) y hidrocloreto de *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (217 mg, 0,835 mmol) en THF (15 ml) en 2,2,2-trifluoroetanol se agitó a ta. Después de 3 días, el análisis CLEM indicó una reacción incompleta, por tanto, se añadió más hidrocloreto de *N*¹-[3-amino-4-(metiloxi)fenil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida (115 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de dejar enfriar a ta, la mezcla de reacción se trató con una solución de MeNH₂ (2 M en THF, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h, después se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo (487 mg, 88%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,25 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 3,04 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,67 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,96-7,09 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,79, 2,56 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,88-8,00 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,44-8,54 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 661.

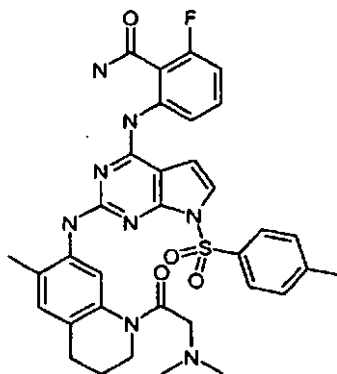
Etapa B/Ejemplo 245: 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

- Una mezcla de 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (485 mg, 0,734 mmol) y una solución acuosa 1 M de KOH (7,34 ml, 7,34 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 80 °C durante 7 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta. Se añadió EtOAc (50 ml), seguido de una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-(metiloxi)fenil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 59%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,28 (s, 6H), 2,80 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,31 (dd, *J* = 3,48, 1,83 Hz, 1H), 6,89-7,03 (m, 3H), 7,33 (dd, *J* = 8,79, 2,56 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 8,51-8,61 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,35 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 246

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

- 5 Etapa A/Intermedio D39: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida



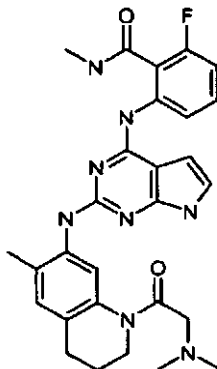
- 10 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-*b*]quinazolin-7(3H)-ona (400 mg, 0,835 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (206 mg, 0,835 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (50 ml) se agitó a ta durante 4 días. La solución de color verde resultante se diluyó con THF (50 ml) y una solución acuosa a 27% de NH₄OH (100 ml). La mezcla de reacción de color naranja claro se agitó a ta durante 5 h. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con una solución saturada de NaCl (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (416 mg, 74%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,85-2,01 (m, 2H), 2,13 (s a, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 6,41 Hz, 2H), 3,18 (s a, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,77 Hz, 2H), 6,49 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,88-7,01 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,15-7,38 (m, 3H), 7,70 (s a, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,51 Hz, 2H), 7,92 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 671,23.

- 20 Etapa B/Ejemplo 246: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

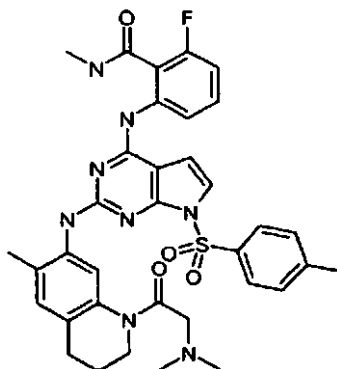
- 25 Una mezcla de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (414 mg, 0,617 mmol) y una solución acuosa 1 N de KOH (6,17 ml, 6,17 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 80 °C durante 17 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (237 mg, 74%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82-1,96 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 6,50 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,04 Hz, 2H), 6,19 (dd, *J* = 3,39, 1,92 Hz, 1H), 6,82-6,91 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 3,39, 2,29 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 7,78 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,24 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 517,26.

Ejemplo 247

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



- 5 Etapa A/Intermedio D40: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



- 10 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2,3:4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (300 mg, 0,626 mmol) y 1-[(dimetilamino) acetil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (155 mg, 0,626 mmol) en THF (50 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se trató con una solución 2 M de MeNH₂ en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-20% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (87 mg, 20%). IEN-EM (M+H)⁺ = 685,18.

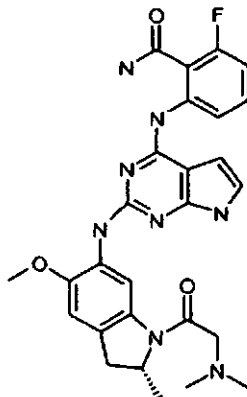
Etapa B/Ejemplo 247: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

- 20 Una mezcla de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-7-[(4-metilfenil) sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (87 mg, 0,127 mmol) y una solución acuosa 1 M de KOH (1,270 ml, 1,270 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 80 °C durante 10 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 12 g) usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂. El producto se recogió en una mezcla de CH₂Cl₂ y Et₂O, y se concentró para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (41 mg, 61%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79-1,96 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 6,41 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 3,18 (s a, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,86 Hz, 2H), 6,23 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 6,82-6,96 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,16-7,34 (m, 1H), 7,79 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,44-8,61 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,22 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 531,17.

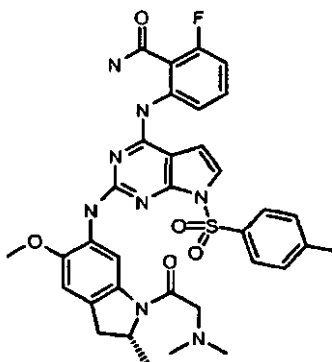
30

Ejemplo 248

2-[(2-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida



- 5 Etapa A/Intermedio D41: 2-[(2-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida



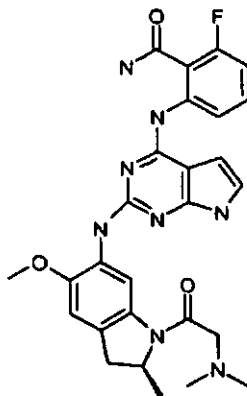
- Una suspensión de hidrocloruro de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (600 mg, 1,252 mmol) y (2R)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (330 mg, 1,252 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. La suspensión resultante de color verde claro se dividió en dos lotes iguales. Uno de los lotes se trató con una solución acuosa a 27% NH₄OH (10 ml). La suspensión de color naranja resultante se agitó a ta durante 2 días, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (249 mg, 58%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18-1,32 (m, 3H), 2,27 (s a, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,63 (d, *J* = 16,12 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 14,65 Hz, 1H), 3,27-3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,75-4,87 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 9,34 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14-7,42 (m, 4H), 7,72-8,04 (m, 4H), 8,07 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,46 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 687,26.

Etapa B/Ejemplo 248: 2-[(2-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida

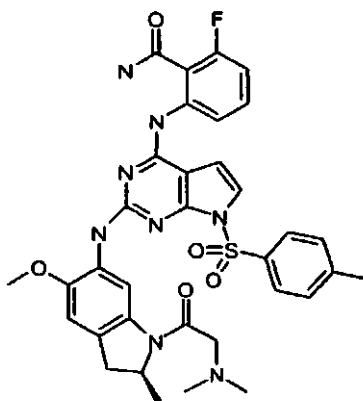
- Una solución de 2-[(2-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida (246 mg, 0,358 mmol) en dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (143 mg, 75%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (d, *J* = 5,49 Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,60 (d, *J* = 15,57 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 14,28 Hz, 1H), 3,26-3,48 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,86 (m, 1H), 6,24 (dd, *J* = 3,11, 1,65 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 9,25 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,23-7,43 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,33 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 533,36; Rotación óptica +14,4 (1 mg/ml de MeOH, ta).

Ejemplo 249

2-[(2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida



- 5 Etapa A/Intermedio D42: 2-({2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida



- Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (600 mg, 1,252 mmol) y (2S)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (330 mg, 1,252 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. La suspensión resultante de color verde se dividió en dos lotes iguales. Uno de los lotes se trató con una solución acuosa a 27% de NH₄OH (10 ml). La suspensión de color naranja se agitó a ta durante 2 días. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-({2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 51%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18-1,32 (m, 3H), 2,27 (s a, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,65 (d, *J* = 15,57 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 14,47 Hz, 1H), 3,27-3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,75-4,87 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 9,06 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14-7,42 (m, 4H), 7,72-8,04 (m, 4H), 8,08 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,47 (s, 1H); IEN-EM (M+H) + = 687,23

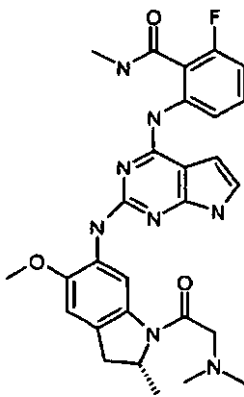
Etapa B/Ejemplo 249: 2-[(2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida

- Una solución de 2-({2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (216 mg, 0,315 mmol) en dioxano (5 ml) y una solución acuosa 2 M de NaOH (10 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo (106 mg, 63%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (d, *J* = 5,49 Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,60 (d, *J* = 15,57 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 14,28 Hz, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,86 (m, 1H), 6,24 (dd, *J* = 3,11, 1,65 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 9,25 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H),

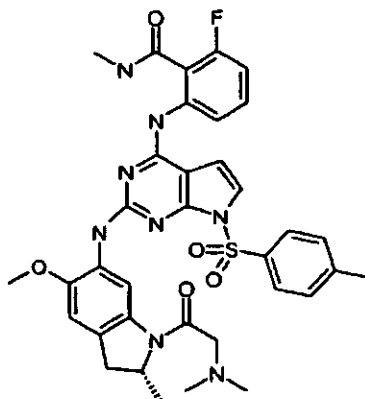
7,25-7,43 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,33 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 533,36; Rotación óptica -13,1 (1 mg/ml de MeOH, ta).

Ejemplo 250

5 **2-[(2-[(2R)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida**



Etapa A/Intermedio D43: 2-({2-[(2R)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida



10 Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (600 mg, 1,252 mmol) y (2R)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (330 mg, 1,252 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. La suspensión resultante de color verde claro se dividió en dos lotes iguales. Uno de los lotes se trató con una solución acuosa 2 M de MeNH₂ en THF (10 ml). La suspensión de color naranja se agitó a ta durante 2 días. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-({2-[(2R)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color pardo claro (281 mg, 64%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,26 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,57-2,82 (m, 4H), 3,14 (d, $J = 14,47$ Hz, 1H), 3,27-3,52 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,73-4,88 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 6,88-7,03 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14-7,47 (m, 4H), 7,71-8,03 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 3,48$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 701,31.

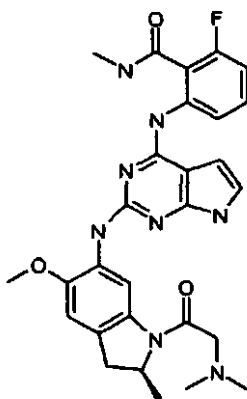
Etapa B/Ejemplo 250: 2-[(2-[(2R)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida

25 Una solución de 2-({2-[(2R)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino}-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida (278 mg, 0,397 mmol) en dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-[(2-[(2R)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-

1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color rosa (172 mg, 79%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (d, J = 5,68 Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,59 (d, J = 15,57 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 4,58 Hz, 3H), 3,07 (d, J = 14,28 Hz, 1H), 3,24-3,46 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,85 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 3,02, 1,74 Hz, 1H), 6,85-7,07 (m, 3H), 7,26-7,43 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,40, 1,65 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,30 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 547,43; Rotación óptica +11,0 (1 mg/ml de MeOH, ta).

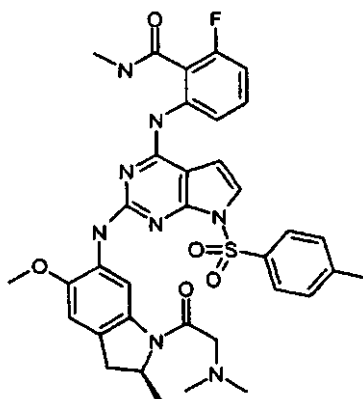
Ejemplo 251

2-[(2-[[[(2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida



10

Etapa A/Intermedio D44: 2-2-({2-[[[(2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida



Una suspensión de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (600 mg, 1,252 mmol) y (2S)-1-[(dimetilamino)acetil]-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (330 mg, 1,252 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se agitó a ta durante 18 h La suspensión resultante de color verde se dividió en dos lotes iguales. Uno de los lotes se trató con una solución 2 M de MeNH₂ en THF (10 ml). La suspensión de color naranja se agitó a ta durante 2 días. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-2-({2-[[[(2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color pardo claro (258 mg, 59%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,27 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,57-2,87 (m, 4H), 3,15 (d, J = 14,28 Hz, 1H), 3,28-3,54 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,73-4,87 (m, 1H), 6,59 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,15-7,41 (m, 4H), 7,71-8,02 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 701,28.

Etapa B/Ejemplo 251: 2-[(2-[[[(2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida

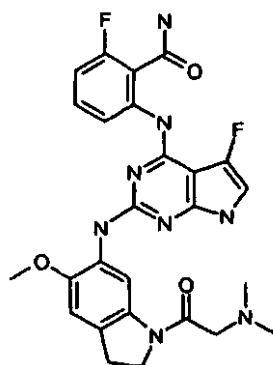
Una solución de 2-2-({2-[[[(2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (254 mg, 0,362 mmol) en dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla resultante se

dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH_3)/ CH_2Cl_2 para proporcionar 2-[(2-[(2S)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2-metil-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color rosa (144 mg, 73%).

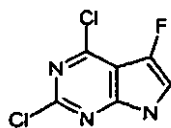
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (d, $J = 5,49$ Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,59 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 4,40$ Hz, 3H), 3,08 (d, $J = 14,28$ Hz, 1H), 3,21-3,46 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,85 (m, 1H), 6,27-6,34 (m, 1H), 6,83-7,08 (m, 3H), 7,26-7,44 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 8,49-8,60 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,31 (s, 1H). IEN-EM (M+H) $^+$ = 547,40; Rotación óptica -11,4 (1 mg/ml de MeOH, ta).

Ejemplo 252

- 10 **2-[(2-[(1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluorobenzamida**

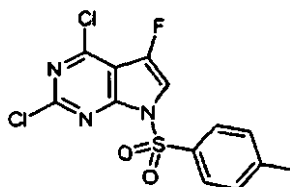


Etapa A/intermedio D45: 2,4-dicloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina



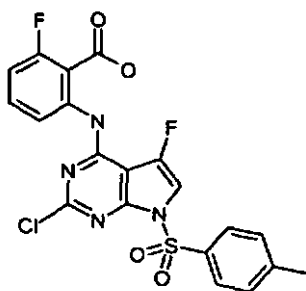
- 15 Una solución de 2,4-dicloro-1H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (7 g, 37,2 mmol) y Selectofluor (16,49 g, 46,5 mmol) en acetonitrilo (150 ml)/ácido acético (30 ml) se calentó a 80 °C con agitación durante 3 horas. La reacción se vertió en agua fría (800 ml), se dejó cristalizar durante 45 minutos, se filtró y se analizaron los sólidos (RMN: N2869-100-1, cultivo 1). Un segundo cultivo de cristales se recogió después se enfriar adicionalmente a 0 °C durante 4 horas. Los sólidos combinados proporcionaron 2,4-dicloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (1,56 g, 7,57 mmol, rendimiento de 20,34%) con una pureza aproximada de 80%, en forma de un sólido de color pardo.
- 20

Etapa B/Intermedio D46: 2,4-dicloro-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H pirrolo[2,3-d]pirimidina



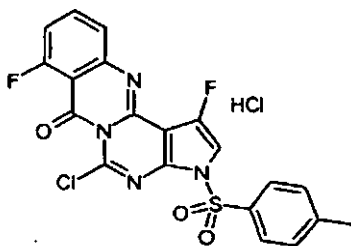
- 25 Una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,65 g, 8,01 mmol, material en bruto del mencionado anteriormente) en diclorometano (100 ml) se trató con DIPEA (2,80 ml, 16,02 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonyl (1,756 g, 9,21 mmol) y se agitó durante 24 horas. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico saturado/DCM y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se separó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hex). El residuo cromatográfico (todavía contenía múltiples impurezas) se purificó adicionalmente con una fase móvil isocrática de MeCN a 65% en una columna Luna C18 de 5 μm , 21 x 150 mm, 20 mUmin, UV @ 275 nm. La pureza final de 2,4-dicloro-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se estimó en un 99,5%
- 30 a 254 nm usando el mismo método (1,128 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

Etapa C/Intermedio D47: ácido 2-[(2-cloro-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzoico



Una suspensión de ácido 2,4-dicloro-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,250 g, 3,47 mmol) DIPEA (3,03 ml, 17,35 mmol) y ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (0,646 g, 4,16 mmol) en iPrOH (30 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución 1 N de HCl (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml). La fase orgánica se diluyó con Et₂O y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con Et₂O y se secaron al vacío para proporcionar ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzoico (0,69 g, 41%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3H), 6,71-6,87 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H).

Etapa D/Intermedio D48: Hidrocloruro de 5-cloro-1,8-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



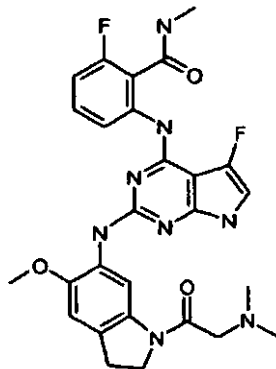
Una suspensión de ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzoico (0,68 g, 1,420 mmol) en THF (100 ml) se trató con una gota de DMF, seguido de una solución de cloruro de oxalilo (2 M en CH₂Cl₂, 2,84 ml, 5,48 mmol). Después de 30 min, se añadió Et₂O (50 ml). La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con Et₂O, después se secaron al vacío para obtener hidrocloruro de 5-cloro-1,8-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (580 mg, 82%). RMN ¹H (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 2,41 (s, 3H), 7,14 (dd, *J* = 10,07, 8,61 Hz, 1H), 7,45 (d, 8,06 Hz, 3H), 7,56 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 7,69-7,83 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 10,84 (s a, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 460,98.

Etapa E/Ejemplo 252: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

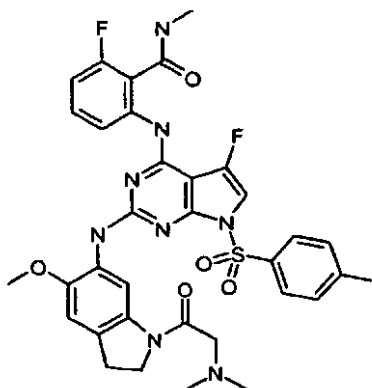
Una suspensión de color amarillo de hidrocloruro de 5-cloro-1,8-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (578 mg, 1,162 mmol) y 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (290 mg, 1,162 mmol) en THF (110 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se trataron 80 ml de la mezcla resultante con una solución acuosa a 27% de NH₄OH (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadieron EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se trituro con CH₂Cl₂ y Et₂O. El intermedio en bruto se recogió sobre dioxano (10 ml) y se trató con una solución acuosa 1 N de KOH (3 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (80 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 6H), 3,06-3,25 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 6,75-6,94 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 537,27.

Ejemplo 253

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



- 5 Etapa A/Intermedio D49: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

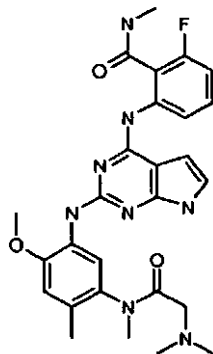


- 10 La solución de 30 ml restante, que sobró que la síntesis de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida se trató con una solución de MeNH₂ (2 M en THF, 3,16 ml, 6,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se trituró usando CH₂Cl₂ y Et₂O para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color beige (112 mg, 50%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,12-3,28 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 4,22 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 6,91 (t, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 1H), 7,27-7,43 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 6,78 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,11 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,08 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 705,30.

Etapa B/Ejemplo 253: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

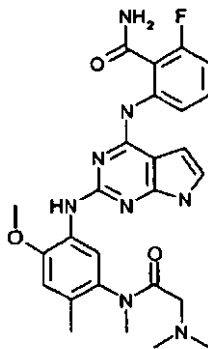
- 20 Una solución de 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (102 mg, 0,15 mmol) en dioxano (10 ml) y una solución acuosa 1 N de KOH (2 ml, 2,0 mmol) se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se concentró sobre Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a 1-10% (contenía 0,2% de NH₃)/CH₂Cl₂ para obtener 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido de color pardo (44 mg, 55%). RMN ¹H (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 2,31 (s, 6H), 2,93 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 3,06 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,67-6,85 (m, 2H), 7,22-7,49 (m, 2H), 7,77 (s a, 1H), 8,75 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,76 (s, 1H); IEN-EM (M+H)⁺ = 551,24.

Ejemplo 254

2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

- 5 A una suspensión de sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,5 g, 1,04 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se le añadió *N*1-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-*N*1,*N*2,*N*2-trimetilglicinamida (0,275 g, 1,10 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 90 min. Después, los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. La mitad de este material se disolvió en THF (10 ml) y se añadió una solución 2 M de metilamina en THF (2,5 ml, 4,90 mmol).
- 10 Después de agitar a ta durante 30 min, la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂. Este material se disolvió en dioxano (6 ml) y se añadió NaOH 2 N (4 ml) en un recipiente apto para microondas. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (119 mg, 0,223 mmol) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 6 H) 2,12 (s, 3H) 2,61 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H) 2,77 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H) 2,83 (d, *J* = 15,75 Hz, 1H) 3,03 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 6,34 (dd, *J* = 3,11, 1,83 Hz, 1H) 6,93 - 7,05 (m, 3H) 7,44 (d, *J* = 6,59 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 8,16 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 8,54 (d, *J* = 3,85 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,44 (s a, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 535.

Ejemplo 255

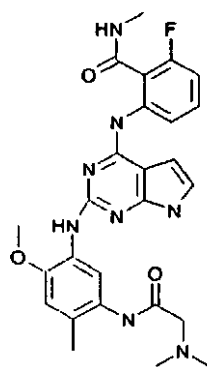
2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida

- 25 A una suspensión de sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (0,5 g, 1,04 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se añadió *N*1-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-*N*¹,*N*²,*N*²-trimetilglicinamida (0,275 g, 1,10 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 90 min. Después, los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. Después, la mitad de este volumen se disolvió en THF (10 ml) y se añadió una solución acusa hidróxido de amonio (27%) (30 ml, exceso). Después de agitar a 30 °C durante 24 h y a ta durante 18 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂. Este material se disolvió en dioxano (6 ml) y se añadió NaOH 2 N (4 ml) en un recipiente apto para microondas. Después, la reacción se calentó

- 5 en un microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (95 mg, 0,182 mmol) en forma de un sólido de color verde claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,10 (s, 6 H) 2,13 (s, 3H) 2,62 (d, *J* = 15,57 Hz, 1H) 2,83 (d, *J* = 15,57 Hz, 1H) 3,04 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 6,29 (dd, *J* = 3,20, 1,74 Hz, 1H) 6,91 -7,00 (m, 2H) 7,00 -7,07 (m, 1H) 7,45 (d, *J* = 6,78 Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,96 - 8,11 (m, 2H) 8,23 - 8,34 (m, 2H) 10,38 (s, 1H) 11,47 (s a, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 256:

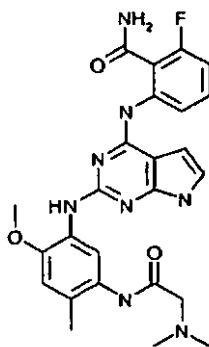
- 10 **2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida**



- 15 A una suspensión de sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (375 mg, 0,782 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se le añadió *N*1-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-*N*2,*N*2-dimetilglicinamida (204 mg, 0,861 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 60 °C durante 45 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color verde. La mitad de este material se disolvió en THF (10 ml) y se añadió una solución 2 M de metilamina en THF (3,88 ml, 7,77 mmol). Después de agitar a ta durante 18 h, la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (124 mg, 0,238 mmol) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (s, 3H) 2,31 (s, 6 H) 2,79 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H) 3,01 (s, 2H) 3,83 (s, 3H) 6,29 (dd, *J* = 3,11, 1,83 Hz, 1H) 6,83 - 7,02 (m, 3H) 7,38 - 7,53 (m, 2H) 8,16 (s, 1H) 8,31 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 8,55 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H) 9,17 (s, 1H) 10,16 (s, 1H) 11,34 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 257

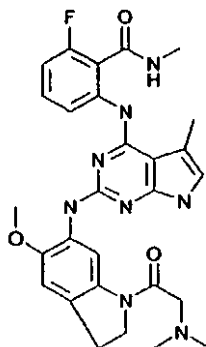
- 30 **2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida**



A una suspensión de sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5] pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (375 mg, 0,782 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se le añadió *N*¹-[5-amino-2-metil-4-(metiloxi)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida (204 mg, 0,861 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 60 °C durante 45 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color verde. La mitad de este material se disolvió en THF (10 ml) y se añadió hidróxido de amonio acuoso (27%) (30 ml, exceso). Después de agitar a ta durante -36 h, la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (6 ml) en un recipiente apto para microondas y se añadió NaOH 2 N (4 ml). Después, la reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 15 min y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificaron por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-4-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluorobenzamida (52 mg, 0,103 mmol) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,32 (s, 6 H) 3,03 (s, 2H) 3,84 (s, 3H) 6,25 (dd, *J* = 3,30, 1,65 Hz, 1H) 6,86 - 6,97 (m, 2H) 6,97 - 7,03 (m, 1H) 7,40 - 7,49 (m, 1H) 7,52 (s, 1H) 8,04 (s a, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,47 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 9,19 (s, 1H) 10,53 (s, 1H) 11,37 (s a, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 507.

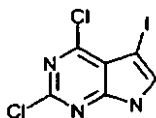
Ejemplo 258:

2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



20

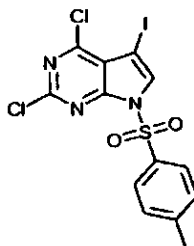
Etapla A/Intermedio D50: 2,4-dicloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



25

Se disolvió 2,4-dicloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,5 g, 2,66 mmol) en DMF anhidra (20 ml) y se añadió *N*-yodo succinimida (718 mg, 3,19 mmol). Después de agitar durante 45 minutos a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractores orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar 2,4-dicloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (660 mg, 2,103 mmol) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 315

Etapla B/Intermedio D51: 2,4-dicloro-5-yodo-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

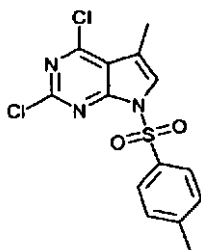


30

Se combinaron 2,4-dicloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (660 mg, 2,103 mmol) y cloruro de tosilo (441 mg, 2,31 mmol) en diclorometano seco (20 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,734 ml, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 18 h. La reacción después se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera, después se secó sobre

sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2,4-dicloro-5-yodo-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (901 mg, 1,94 mmol) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 469.

Etapa C/Intermedio D52: 2,4-dicloro-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

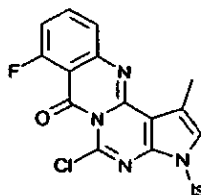


5

Se combinaron 2,4-dicloro-5-yodo-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (800 mg, 1,71 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,034 mmol) en THF seco (20 ml) y se añadió una solución 2 M de cloruro de metilcinc en THF (1,28 ml, 2,56 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 18 h, momento en el que la reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2,4-dicloro-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (487 mg, 1,37 mmol) en forma de un sólido de color castaño. Esta reacción se repitió para sintetizar material suficiente según se necesitó para reacciones posteriores. ESIMS(M+H)⁺ = 357.

15 Etapa D/Intermedio D53:

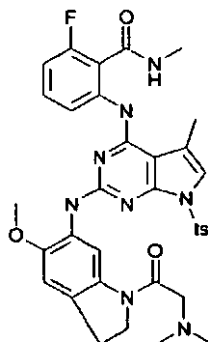
Sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-1-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona



A una suspensión de 2,4-dicloro-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (535 mg, 1,50 mmol) y ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (233 mg, 1,50 mmol) en isopropanol (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (971 mg, 7,51 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante -48 h. En este momento, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución de HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de NaCl, después se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido que contenía aproximadamente ácido 2-((2-cloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzoico a 60% (726 mg, 1,52 mmol). Este material se disolvió en THF (10 ml) y DMF (pocas gotas) y se añadió una gota a gota solución de cloruro de oxalilo 2 M en diclorometano (0,90 ml, 1,80 mmol). El análisis CLEM indicó que todavía quedaba una pequeña cantidad de material de partida, por lo que se añadieron 0,1 equiv. de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró a través de un embudo Buhner y el sólido se lavó con THF. El sólido se secó a presión reducida para proporcionar sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (280 mg, 0,0,57 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ = 457

30

Etapa E/Intermedio D54: 2-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



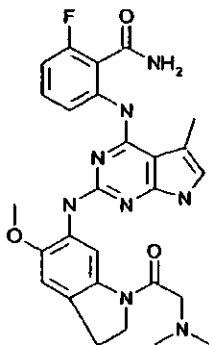
5 En un matraz que contenía sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (260 mg, 0,53 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml) se añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (145 mg, 0,580 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color verde que se disolvió en THF (5 ml). Se añadió una solución de metilamina 2 M en THF (2,64 ml, 5,27 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturad de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro -*N*-metilbenzamida (225 mg, 0,321 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ = 701.

15 Etapa F/Ejemplo 258: 2-([2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

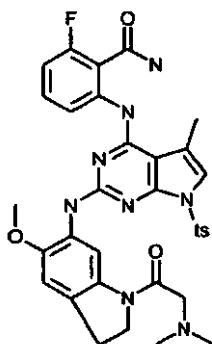
20 Se disolvió 2-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (225 mg, 0,321 mmol) en dioxano (6 ml), se añadió NaOH 6 N (2 ml) y agua (2 ml) en un recipiente apto para microondas. Después, la reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 23 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-([2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (124 mg, 0,227 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 6 H) 2,41 (s, 3H) 2,81 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H) 3,12 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 3,17 (s, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H) 6,68 (s, 1H) 6,86 (t, *J* = 9,25 Hz, 1H) 6,95 (s, 1H) 7,25 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 8,45 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H) 8,57 (s, 1H) 8,66 (d, *J* = 4,39 Hz, 1H) 9,44 (s, 1H) 10,92 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 547.

Ejemplo 259:

30 2-([2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida



Etapa A/Intermedio D55: 2-({2-{{1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}amino)-5-metil-7-{{4-metilfenil}sulfonyl}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida



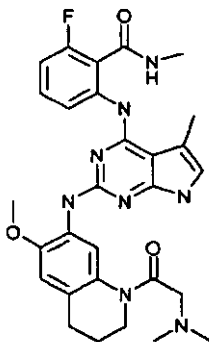
5 En un matraz que contenía sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-{{4-metilfenil}sulfonyl}pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (200 mg, 0,405 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml) se añadió 1-{{dimetilamino}acetil}-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (111 mg, 0,446 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color verde que se disolvió en THF (5 ml). Se añadió un exceso de hidróxido de amonio acuoso (5 ml) y la reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción no se había completado por la mañana, por lo que se transfirió a un matraz más grande, se añadieron 20 ml de hidróxido de amonio y se dejaron en agitación durante 24 h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-({2-{{1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}amino)-5-metil-7-{{4-metilfenil}sulfonyl}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida (194 mg, 0,282 mmol) en forma de una espuma de color amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 687.

Etapa B/Ejemplo 259: 2-{{2-{{1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida

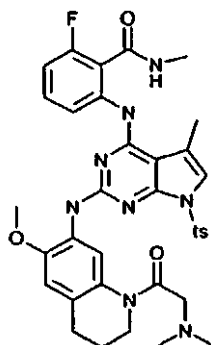
20 Se disolvió 2-({2-{{1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}amino)-5-metil-7-{{4-metilfenil}sulfonyl}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida (194 mg, 0,282 mmol) en dioxano (6 ml), se añadió NaOH 6 N (2 ml) y agua (2 ml) en un recipiente apto para microondas. Después, la reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 17 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificaron por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-{{2-{{1-(N,N-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzamida (104 mg, 0,195 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2,25 (s, 6 H) 2,41 (s, 3H) 3,08 - 3,17 (m, 4 H) 3,76 (s, 3H) 4,18 (t, J = 8,42 Hz, 2H) 6,68 (s, 1H) 6,85 (t, J = 9,25 Hz, 1H) 6,95 (s, 1H) 7,19 - 7,30 (m, 1H) 7,52 (s, 1H) 8,10 (d, J = 15,93 Hz, 2H) 8,48 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 8,57 (s, 1H) 9,81(s, 1H) 10,92 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 260:

30 2-{{2-{{1-(N,N-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil}amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluoro-N-metilbenzamida



Etapa A/Intermedio D56: 2-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



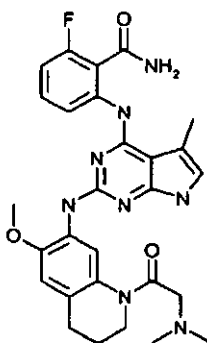
5 En un matraz que contenía sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido [6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (414 mg, 0,839 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml) se añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (243 mg, 0,923 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color verde. La mitad de este material se disolvió en THF (5 ml) y se añadió una solución 2 M de MeNH₂ en THF 2 M (2,01 ml, 4,02 mmol) se añadió. La reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-({2-([1-(*N,N*- dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (249 mg, 0,348 mmol) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 715.

15 Etapa B/Ejemplo 260: 2-[(2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida

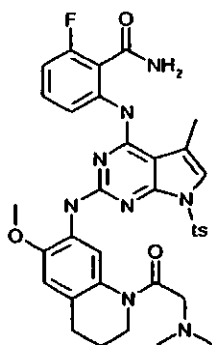
Se disolvió 2-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (249 mg, 0,348 mmol) en dioxano (3 ml) y se añadió NaOH 2 N (2 ml) en un recipiente apto para microondas. Después, la reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 17 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida (132 mg, 0,235 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,83 - 1,93 (m, 2H) 2,11 (s a, 6 H) 2,42 (s, 3H) 2,68 (s a, 2H) 2,81 (d, J = 4,49 Hz, 3H) 3,21 (s, 2H) 3,66 - 3,74 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 6,70 - 6,78 (m, 1H) 6,79 - 6,88 (m, 1H) 6,88 - 6,98 (m, 1H) 7,31 - 7,41 (m, 1H) 7,43 (s, 1H) 8,34 - 8,42 (m, 2H) 8,63 - 8,72 (m, 1H) 9,49 - 9,59 (m, 1H) 11,00 - 11,12 (m, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 561.

Ejemplo 261:

30 2-[(2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida



Etapa A/Intermedio D57: 2-({2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida



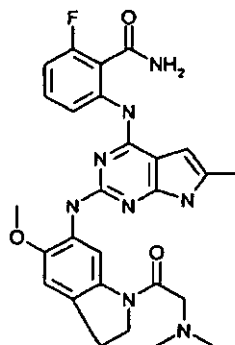
En un matraz que contenía sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonil]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-6]quinazolin-7(3H)-ona (414 mg, 0,839 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml) se añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (243 mg, 0,923 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo de color verde. La mitad de este material se disolvió en THF (5 ml) y se añadió un exceso de hidróxido de amonio acuoso (27%) (~100 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h y después se calentó a 40 °C durante 3 h. En este momento, después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-((2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (146 mg, 0,208 mmol). IEN-EM (M+H)⁺ = 701.

Etapa B/Ejemplo 261: 2-((2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-1H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida

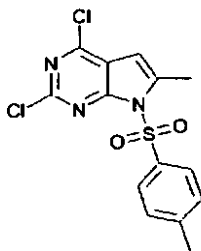
Se disolvió 2-((2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (146 mg, 0,208 mmol) en dioxano (3 ml) y se añadió NaOH 2 N (2 ml) en un recipiente apto para microondas. Después, la reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-((2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil]amino)-5-metil-1H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida (89 mg, 0,163 mmol) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 -1,92 (m, 2H) 2,10 (s, 6 H) 2,42 (s, 3H) 2,67 (s, 2H) 3,20 (s, 2H) 3,66 - 3,74 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 6,74 (s, 1H) 6,79 - 6,86 (m, 1H) 6,86 - 6,96 (m, 1H) 7,31 -7,40 (m, 1H) 7,42 (s, 1H) 8,12 (d, *J* = 14,92 Hz, 2H) 8,40 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H) 9,88 (s, 1H) 10,99 - 11,11 (m, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 547.

Ejemplo 262

2-((2-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorobenzamida

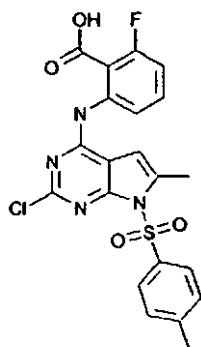


Etapa A/Intermedio D58: 2,4-dicloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



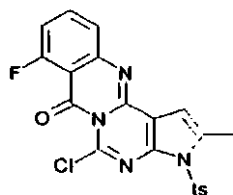
5 A una solución de diisopropilamina (2,2 g, 21,9 mmol, 1,5 equiv.) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota nBuLi (2,5 mol/l, 6,4 ml, 16,07 mmol, 1,1 equiv.) en una atmósfera de N₂ a -78 °C, después, la mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. Y después, se añadió 2,4-dicloro-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 14,6 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) a la mezcla, después la mezcla se agitó durante 30 min más a -78 °C. Se añadió Mel (2,28 g, 16 mmol, 1,1 equiv.) a la mezcla durante 30 min a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con NH₄Cl sat., después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 2,5 g de 2,4-dicloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM (M+H)⁺ = 358.

Etapa B/Intermedio D59: Ácido 2-({2-cloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzoico



15 A una suspensión de 2,4-dicloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (500 mg, 1,40 mmol) y ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (218 mg, 1,40 mmol) en isopropanol (15 ml) se le añadió diisopropilamina (907 mg, 7,02 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 72 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución de HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de NaCl. Comenzó a precipitarse un sólido cuando se añadió salmuera. Se añadió éter para obligar que todo saliera de la solución y también se añadió agua para asegurar que todo el NaCl estaba disuelto. Los sólidos se filtraron y se secaron a presión reducida para proporcionar ácido 2-({2-cloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzoico (439 mg, 0,924 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. IEN-EM (M+H)⁺ = 475.

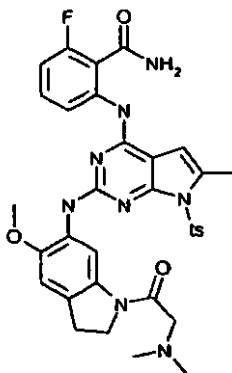
25 Etapa C/Intermedio D60: Sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl] pirrolo [2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona



30 A una solución de 2-({2-cloro-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-6-fluorobenzoico (439 mg, 0,924 mmol) en THF (15 ml) y DMF (pocas gotas) se le añadió gota a gota una solución 2 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,56 ml, 1,13 mmol). Después de -15 min, los análisis CLEM mostraron que la reacción se había completado, por lo que la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró a través de un embudo Buhner y el sólido se lavó con THF y se secó a presión reducida para proporcionar sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-

metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (423 mg, 0,86 mmol) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 457.

Etapa D/ Intermedio D61: 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida



5

En un matraz que contenía sal HCl de 5-cloro-8-fluoro-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido [6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona (423 mg, 0,86 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se añadió 1-[(dimetilamino)acetil]-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina (254 mg, 1,02 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. Un tercio de este material (~200 mg) se suspendió en THF (5 ml) y se añadió exceso de hidróxido de amonio acuoso (27%) (-12 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante 5 h, momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (117 mg, 0,17 mmol) en forma de un sólido amarillo. IEN-EM (M+H)⁺ = 688.

10

15

Etapa E/Ejemplo 262: 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-6-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida

20

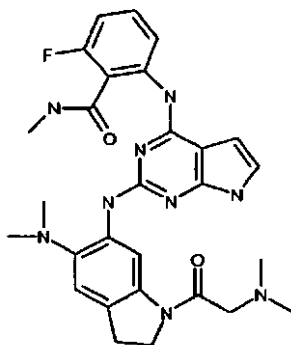
25

Se disolvió 2-({2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-6-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (117 mg, 0,17 mmol) en dioxano (3 ml) y NaOH 2 N (2 ml) se añadió en un recipiente apto para microondas. Después, la reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 35 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificaron por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 2-[(2-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-6-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluorobenzamida (35 mg, 0,066 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 6 H) 2,28 (s, 3H) 3,12 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 3,17 (s, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,18 (t, *J* = 8,33 Hz, 2H) 5,90 (s, 1H) 6,76 - 6,91 (m, 1H) 6,95 (s, 1H) 7,30 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,95 - 8,14 (m, 2H) 8,53 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H) 8,65 (s, 1H) 10,42 (s, 1H) 11,17 (s, 1H). IEN-EM (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 263:

30

2-[(2-[[5-(dimetilamino)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-6-fluoro-*N*-metilbenzamida



De una manera análoga a un procedimiento indicado anteriormente, se preparó 2-[(2-[[5-(dimetilamino)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-6-fluoro-*N*-metilbenzamida a partir de hidrocloreto de 5-cloro-8-fluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]pirrolo[2',3':4,5]pirimido[6,1-b]quinazolin-7(3H)-ona, 1-[[dimetilamino)acetil]-*N*5,*N*5-dimetil-2,3-dihidro-1H-indolo-5,6-diamina y metilamina para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 44% en 3 etapas). IEN-EM (M+H)⁺ = 546, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 6 H) 2,58 (s, 6 H) 2,81 (d, *J* = 3,61 Hz, 3H) 3,02 - 3,14 (m, 2H) 3,18 (s, 2H) 4,16 (t, *J* = 8,23 Hz, 2H) 6,27 (s a, 1H) 6,87 - 6,99 (m, 2H) 7,06 (s, 1H) 7,32 - 7,45 (m, 1H) 7,66 (s, 1H) 8,38 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H) 8,56 (s a, 1H) 8,77 (s, 1H) 10,17 (s, 1H) 11,30 (s a, 1H).

Ensayos

10 En los compuestos ilustrados se realizaron ensayos de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) de la siguiente manera:

La fuente del péptido sustrato

15 El péptido sustrato biotinilado (secuencia - Biotin-aminohehexil-AEEEEY*MMMMAKKKK-NH₂) se adquirió en QCB, Inc. (Hopkinton, MA). La pureza se determinó por HPLC. La masa molecular calculada del péptido es de 2.216 dalton. La fosforilación de tirosina por el IGF1R humano (hIGF1 R) o IR humano (hIR) se produjo como se indica (Y*) en la secuencia peptídica descrita. La muestra peptídica sólida se disolvió aproximadamente 1 mM en DMSO, se dividió en alícuotas y se conservó a -20°C hasta su uso. La concentración peptídica verdadera se determinó por análisis de aminoácidos.

La fuente de enzima:

20 hIGF1R: GST-rTEV-IGF-1R(957-1367) que contiene los restos de aminoácidos 957-1.367 del IGF1R humano (anotado en el National Center for Biotechnology Information (NCBI) con número de registro NP_000866) se purificó de un sistema de expresión baculovirus en células Sf9 usando cromatografía en columna Glutathione Sepharose 4FF seguido de cromatografía de columna por exclusión de tamaño Sephadex-200. Se obtuvo una pureza enzimática de aproximadamente 95%. Las muestras se conservaron en Tris-HCl 25 mM, NaCl 250 mM, glicerol al 5%, DTT 1 mM, pH 7,5, a -80°C hasta su uso.

25 hIR: GST-rTEV-IR(979-1382) que contiene los restos de aminoácidos 979-1.382 del IR humano (anotado en el NCBI con número de registro NP_000199) se expresó y purificó mediante el mismo proceso que el de hIGF1R. Se obtuvo una pureza enzimática de aproximadamente 92%. Las muestras se conservaron en Tris-HCl 25 mM, NaCl 250 mM, glicerol 5%, DTT 1 mM, pH 7,5, a -80°C hasta su uso.

30 Activación de hIGF1R y hIR por autofosforilación:

hIGF1R: la activación de GST-rTEV-IGF-1R(957-1367) se consiguió incubando durante 4 minutos hIGF1R (2,7 mM final) con ATP 2 mM en HEPES 50 mM, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml, a temperatura ambiente. La autofosforilación se detuvo por adición de EDTA (a 100 mM final). Las muestras divididas en alícuotas se ultracongelaron en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C hasta su uso.

35 hIR: la activación de GST-rTEV-IGF-1R(957-1367) se consiguió incubando durante 5 minutos hIR (2,7 mM final) con ATP 2 mM en HEPES 100 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA 0,1 mg/ml a temperatura ambiente. La autofosforilación se detuvo por adición de EDTA (a 100 mM final). Las muestras divididas en alícuotas se ultracongelaron en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C hasta su uso.

Ensayo quinasa de hIGF1R o hIR purificados:

40 Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pocillos (Greiner, Catálogo N° 784076). El tampón de reacción (tampón HEPES 50 mM, pH 7,5; MgCl₂ 10 mM; DTT 3 mM; CHAPS 1 mM; BSA 0,1 mg/ml) para la fosforilación peptídica (volumen 10 ml) contenía, en concentraciones finales, sustrato peptídico biotinilado 500 nM; ATP 10 mM; y hIGF1R o hIR (0,5 nM) activado, purificado. Los compuestos, titulados en DMSO, se evaluaron a once concentraciones que variaban de 50 mM a 0,2 nM. Las concentraciones finales del ensayo de DMSO no superaban el 10%. No se observó ningún efecto sobre la actividad relativa a los controles sin DMSO para hIGF1R o IR a estas cantidades de DMSO. Las reacciones se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se detuvieron añadiendo 5 ml de EDTA (a 33 mM). Para la generación de la señal se requiere una adición posterior de 5 ml de reactivos de detección (para una concentración final de 7nM de Estreptavidina-APC) (PerkinElmer N° CR¹³0-150), anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina marcado con europio 1 nM (PerkinElmer N° AD0067), añadida al

45

50 tampón de reacción (sin DTT). Después de 30 minutos, la señal se leyó en un formador de imágenes de microplaca PerkinElmer Viewlux o en un fluorómetro Víctor de Wallac.

Los datos de las respuestas de concentración del compuesto se representaron gráficamente como % de inhibición, calculado con la fórmula de reducción de datos $100 \cdot (1 - [(U1-C2)/(C1-C2)])$ frente a la concentración del compuesto, en donde

ES 2 424 977 T3

U es el valor desconocido,

C1 es el valor control medio obtenido para DMSO solo; y

C2 es el valor control medio obtenido para las reacciones detenidas con EDTA a t=0.

Los datos se ajustaron a la curva descrita por:

$$y = ((V_{\text{máx}} * x) / (K + x))$$

en donde $V_{\text{máx}}$ es la asíntota superior y K es la CI_{50} .

Los resultados para cada compuesto se registraron como pCI_{50} calculado de la siguiente manera:

$$pCI_{50} = -\text{Log}_{10}(K).$$

10 Los valores pCI_{50} para los compuestos de los ejemplos (si disponibles) se categorizaron por inhibición relativa de IGF-1R e IR. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

IGF-LR pCI_{50}	Ejemplo N°
9.0-9.6	2-7,15-18, 28, 42, 53, 54, 58, 50, 63, 70-76, 78, 79, 84, 86, 89, 91, 92, 95-105, 107,108, 124, 125, 119, 120, 143, 151, 152, 168, 170, 175, 176, 178, 179, 180, 189, 190, 200, 201, 210, 218, 219, 221, 223, 224, 225, 226, 244, 249, 252, 256, 257, 258, 259, 260 y 261
8.4-8.9	8-14, 19, 21-25, 29, 30, 32, 33, 36, 38, 40-41, 43-49, 51, 52, 59, 61, 62, 64, 65, 67-69, 77, 80-83, 85, 87, 88, 90, 93, 94,106, 109-115, 116, 123, 126, 127, 131, 133, 136, 138, 139, 141, 142, 148, 153, 154, 155,156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 166, 167, 169, 174, 177, 194, 195, 197, 198, 199, 206, 209,212, 217, 227, 228, 233, 236, 237, 239, 245, 246, 251 y 253
6.7-8.3	1, 20, 26, 27, 31, 34, 35, 37, 39, 50, 66, 117, 118, 121, 122, 128, 129, 130, 132, 134, 135, 137, 140, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 161, 164, 165, 185-188, 191-193, 196, 202, 203, 204, 205, 207, 208, 211, 213-216, 220, 222, 229, 230, 231, 232, 234, 235, 238, 242, 247, 248, 250, 255, 262 y 265

IR pCI_{50}	Ejemplo N°
9.0-9.6	2-8, 12-18, 21-23, 28, 30, 42, 54-63, 68, 70-77, 79, 80, 84-86, 89, 92, 95-109, 113, 124, 125, 119, 120, 138, 143, 151, 162, 168, 170, 175, 176, 178, 179, 189, 190, 197, 200, 201, 210, 218, 219, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 244, 245, 246, 249, 252, 256, 257, 258, 259, 260 y 261
8.4-8.9	9-11, 19, 25-27, 29, 32-34, 36, 38, 39, 41, 43-45, 49, 51-53, 64-67, 69, 78, 81-83, 87, 88, 90, 91, 93, 94,110-112,114,115, 116, 121, 122, 123, 126, 127, 131, 132, 133, 134, 136, 139, 141, 142, 147, 148, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 163, 166, 167, 169, 174, 177, 180, 192, 194, 195, 198, 199, 203, 204, 205. 206, 209, 212, 217, 228, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 245, 246, 251 y 253
6.8-8.3	1, 20, 31, 35, 117, 118, 128, 129, 130, 135, 137, 140, 144, 145, 146, 149, 150, 161, 164, 165, 185, 186, 187, 188, 191, 193, 202, 207, 208, 211, 213, 214, 215, 216, 229, 230, 231, 242, 248, 250, 254, 255, 262 y 265

Ensayo enzimático ALK:

15 El método mide la capacidad de la enzima aislada para catalizar la transferencia del fosfato gamma del ATP sobre el resto de tirosina de un péptido sintético biotinilado. El grado de fosforilación de tirosina se midió usando un anticuerpo anti-fosfotirosina, y se cuantificó mediante ensayo de fluorescencia resuelto en tiempo homogéneo (HTRF) adquirido en CisBio (62TK0PEJ).

20 Las reacciones se realizaron en placas de bajo volumen de poliestireno de 384 pocillos negros en un volumen final de 5 ml. Los ensayos se realizaron añadiendo 2,5 ml de cada una de las siguientes soluciones, mezcla enzimática y sustrato: la mezcla enzimática, concentración final en placa, contenía MOPS 50 mM (pH 7,0); tampón enzimático complementado 10 nM; NaN_3 al 0,03 %; BSA al 0,01 %, ortovanadato 0,1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, CHAPS 1 mM, ditiotreitolo 1 mM y ALK 0,25 nM. La mezcla sustrato, contenía BSA %, ortovanadato 0,1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, CHAPS 1

ES 2 424 977 T3

mM, ditiotreitolo 1 mM, ATP 15,0 mM y biotina-sustrato TK 0,25 μ M.

Para cuantificar las fuerzas del compuesto, se aadió la mezcla enzimática a las placas del compuesto y las placas se incubaron a 20 °C durante 30 minutos. Después, las reacciones comenzaron aadiendo la mezcla sustrato. Las reacciones se dejaron proseguir durante 20 minutos a 20 °C. Después, las reacciones finalizaron mediante la adición de mezcla de detección HTRF 5 ml a cada pocillo. Las concentraciones finales de los reactivos de detección fueron: HEPES 50 mM (pH 7,0); BSA al 0,1 %; KF 0,8 M; EDTA 20 mM; CHAPS 1 mM; TK-anticuerpo con criptato de europio; y estreptavidina-XL665 41 nM. Las placas de ensayo se dejaron sin sellar herméticamente, se apilaron y se incubaron a 20 °C durante 60 minutos. La cuantificación de la actividad se consiguió contando en un contador Envision (PerkinElmer).

- 5 Los compuestos sometidos a análisis se disolvieron en Me₂SO a 1,0 mM y se diluyeron en serie de 1 a 3 con Me₂SO a través de doce diluciones. Se transfirieron 0,05 ml de cada concentración al pocillo correspondiente de una palca de ensayo.

Esto crea un intervalo de concentración de compuesto final de 0,00017 a 10 mM.

- 15 Los datos de respuestas a la dosis se representaron gráficamente como % de inhibición calculado con la fórmula de reducción de datos $100 \cdot (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$ frente a la concentración del compuesto en donde U es el valor desconocido, C1 es el valor control medio obtenido para DMSO al 1% y C2 es el valor control medio obtenido para EDTA 0,1 M. Los datos se ajustaron con una curva descrita por:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \frac{10^x}{10^c} D}$$

- 20 en donde A es la concentración y mínima, B es la concentración y máxima [M], D es el factor de pendiente, y x es el log₁₀ del compuesto. Los resultados de cada compuesto se registraron como valores de pCl₅₀, calculados de la siguiente manera:

$$pCl_{50} = -\text{Log}_{10}(K).$$

Los valores pCl₅₀ de los compuestos de los ejemplos (si disponibles) se categorizaron por inhibición relativa de IGF-1R e IR. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

ALK pCl ₅₀	Ejemplo N°
9.0-9.6	1-7, 12, 15-17, 21-25, 28, 33, 38, 41, 46, 48, 53-60, 68, 70-73, 78, 80, 81, 86, 87, 89, 91-102, 108, 110, 112, 113, 115, 116, 120, 126, 127, 139, 151-153, 156, 158, 171, 173, 167, 178-180, 182, 183, 190, 194, 199, 201, 203, 204, 208-210, 218, 219, 223, 225, 224, 234, 240, 244, 245, 251, 253 y 256-258
8.4-8.9	9-11, 13, 14, 18, 19, 29, 32, 36, 37, 39, 40, 43, 44, 47, 49-52, 61, 63-67, 74-77, 82, 84, 88, 103-105, 107, 114, 119, 121, 123, 124, 131, 133-136, 138, 141-143, 154, 157, 159-170, 172, 174, 175, 177, 181, 184, 187, 189, 195, 197, 198, 200, 205-207, 212, 221, 224, 227, 228, 232, 233, 235-239 y 249
6.7-8.3	20, 26, 27, 30, 31, 34, 35, 62, 83, 85, 106, 109, 111, 117, 118, 122, 125, 128-130, 132, 137, 140, 144-150, 155, 169, 185, 186, 188, 191, 192, 193, 196, 202, 211, 213, 214, 217, 220, 222, 229-231, 241, 242, 246, 248, 250, 254, 255, 262, 265

25

Datos de proliferación celular

A. Inhibición de proliferación celular por inhibidores de IGF-1 R

La proliferación celular se midió mediante CellTiter-Glo (mide el nivel de ATP celular como un sustituto del número de células total) o mediante el analizador InCell (cuenta el número de núcleos como una medida del número celular).

- 30 Para el ensayo con CellTiter-Glo, líneas celulares con crecimiento exponencial de diferentes orígenes tumorales, cultivadas en medios apropiados que contenían suero bovino fetal al 10% a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5%, se sembraron a baja densidad (menor de 2.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos. Veinticuatro horas después de la siembra en placa, las células se trataron con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo que variaban de 30 μ M a 15 nM. Diversos pocillos se dejaron sin tratar con un control. Setenta y dos horas después del

tratamiento, se determinó el número de células usando 50-100 ul por pocillo de CellTiter-Glo (Promega N° G7573). Las placas se incubaron a 37 °C durante 30 minutos y la señal quimioluminiscente se leyó en el lector Victor V o Envision 2100. El porcentaje de inhibición del crecimiento celular se expresó como porcentaje de proliferación con respecto a proliferación del 100% (control). La concentración del compuesto del ensayo que inhibió el 50% del crecimiento celular (CI₅₀) se determinó mediante ajuste de datos de 4 parámetros usando XLfit, (el valor de control sin células se sustrajo de todas las muestras para el fondo).

Para el ensayo con el analizador InCell, diferentes líneas celulares de diferentes orígenes tumorales se cultivaron hasta una confluencia de 70-80% en medios de cultivo apropiados que contenían suero bovino fetal al 10% a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5%. El día 1, las células se sembraron a 2 densidades en placas de 384 pocillos y se incubaron a 37 °C durante una noche. De antemano se prepararon placas del compuesto de reserva que solo contenían dimetil sulfóxido (DMSO) y un intervalo de dosis decreciente de 9 puntos semilogarítmicos del compuesto en DMSO. Las placas del compuesto se conservaron a -80°C y cada placa se descongeló y usó sólo una vez. El día 0, las placas de ensayo principales recibieron el compuesto o DMSO mediante un sistema de administración sónico (ECHO). La concentración final más elevada del compuesto del intervalo de dosis en las placas de cultivo fue de 10 uM. Esas placas se cultivaron a 37 °C durante 3 días. Se procesó un conjunto paralelo de placas de líneas celulares, que no recibieron el compuesto, y se leyeron el día 0 para proporcionar un T=0 (tiempo cero). El día 3, las placas tratadas con el compuesto se tiñeron y se fijaron para medir el índice proliferación, apoptótico y mitótico usando un analizador InCell_{1,000}. Se utilizó una tinción nuclear que identifica las células en los pocillos. Contando el número de núcleos, se calculó el índice de proliferación de los grupos tratados con compuesto como un porcentaje con respecto al control con DMSO, que se estableció que era del 100%. Los valores CI₅₀ se calcularon usando el modelo 205 en ExcelFit.

Los valores CI₅₀ (nM) de los compuestos de los ejemplos seleccionados se categorizaron por inhibición relativa de proliferación celular. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

CI ₅₀ para Colo205	Ejemplo N°
< 250 nM	2, 3, 7, 9, 10, 15, 17, 18, 42, 46, 47, 49, 53, 54, 57, 58, 59, 60, 61, 66, 68, 70, 71, 73, 74, 75, 81, 82, 84, 86, 91, 92, 94, 97, 98, 100, 103, 105, 112-115, 124, 132, 159, 162, 168, 171, 178, 179, 189, 194, 197, 198, 199, 200, 204, 205, 209, 210, 218, 219, 223, 225, 244 y 252
250 nM a 1.000 nM	16, 39, 43, 44, 45, 48, 51, 64, 65, 67, 69, 72, 76, 77, 78, 87, 88, 89, 90, 93, 99, 101, 107, 116, 118, 119, 121, 123, 125-127, 134, 136-143, 147, 148, 151, 152, 158, 160, 163, 166, 167, 172-176, 180, 188, 190, 192, 195, 202, 203, 206-208, 212, 214, 217, 221, 224, 226, 227, 233, 236, 237, 245, 246, 253, 258 y 259
> 1.000 nM	50, 52, 83, 104, 117, 122, 135, 144-146, 149, 150, 153-157, 161, 164, 165, 117, 185-187, 191, 193, 211, 213, 215, 216, 220, 222, 228-232, 235, 238, 239, 242, 247, 262, y 265

CI ₅₀ para NCI-H929	Ejemplo N°
< 250 nM	2, 7, 42, 44, 45, 46, 48, 53, 57, 58, 60, 70, 71, 73, 81, 89, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 112-115, 116, 118, 119, 121-127, 132, 134, 136-139, 143, 147, 159, 160, 162, 163, 166-168, 171-173, 175, 178, 179, 185, 187, 189, 190, 192, 194, 197, 199, 200, 202-206, 208-210, 212, 214, 217-219, 221, 223-226, 232, 233, 235-237, 244, 245, 246, 252, y 259
250 nM a 1.000 nM	50, 51, 52, 83, 117, 135, 141, 142, 144, 146, 148-152, 154, 156-158, 161, 164, 165, 174, 176, 177, 180, 186, 188, 195, 198, 207, 213, 215, 216, 222, 227-231, 238, 239, 247, 253 y 258
> 1.000 nM	140, 145, 153, 155, 191, 193, 196, 211, 220, 242, 262 y 265

B. Autofosforilación celular de IGF-1R e IR

Células NIH-3T3, que sobreexpresaban IGF-1R o IR humano, sembraron en placas de 96 pocillos (10.000 células/pocillo) en medios de cultivo que contenían suero bovino fetal al 10% y se incubaron a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5%. Veinticuatro horas después de la siembra en placa, las células se trataron con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo que variaban de 30 uM a 1,5 M. Dos horas después de la adición del compuesto, las células se estimularon con IGF-1 humano (30 ng/ml) o insulina (3 ug/ml) durante 15 minutos. Los lisados celulares de los receptores fosforilados se analizaron usando el ensayo inmunofluorométrico con lantánido mejorado por disociación (DELFI) con anticuerpo de captura anti-IGF-1 R (MAB391, R&D Systems, Minneapolis, MN) o anti- IRβ (sc-711, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) y anticuerpo anti-pTyr marcado con europio (Eu-N1 PT66, Perkin Elmer, Waltham, MA) para la detección. La señal de fluorescencia de las células tratadas con

ES 2 424 977 T3

los compuestos se expresó como porcentaje con respecto a estimulación del 100% (señal estimulada con IGF-1 o insulina). La concentración del compuesto de ensayo que inhibió el 50% de la fosforilación del receptor inducida por ligando (CI₅₀) se determinó mediante ajuste de datos de 4 parámetros usando XLfit (el valor de control sin células se sustrajo de todas las muestras para el fondo).

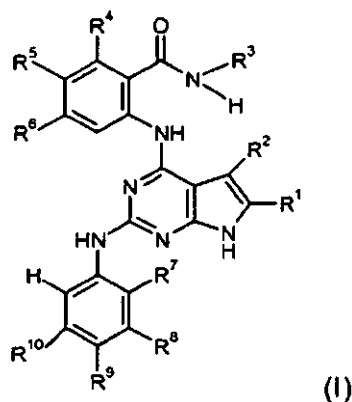
- 5 Los valores CI₅₀ (nM) de los compuestos de los ejemplos (si disponibles) se categorizaron por inhibición relativa de IGF-1R e IR. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

IGF-1R CI ₅₀	Ejemplo N°
< 100 nM	3-8, 15, 17, 18, 47, 52, 53, 56-61, 64, 70-73, 75, 76, 78, 80-84, 89-92, 96-105, 113, 114, 116, 119, 124, 127, 132, 136, 138, 139, 142, 162, 163, 166, 168, 173, 175, 178, 179, 180, 185, 189, 190, 192, 199, 200, 210, 217, 218, 219, 221, 244, 249, 251, 252, 256, 257, 260 y 261
100 nM - 500 nM	2, 9-12, 14, 16, 21-25, 29, 36, 38-43, 45, 46, 48, 49, 54, 55, 62, 63, 65, 67-69, 74, 77, 79, 86, 93-95, 107, 108, 110, 112, 115, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 134, 137, 143, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156-158, 161, 165, 167, 174, 176, 177, 186, 187, 191, 197, 202, 203, 205, 206, 208, 209, 212, 214, 220, 231, 233, 236, 237, 242, 246, 248, 253, 258, 259 y 262
> 500 nM	26, 27, 28, 31, 33, 44, 50, 51, 66, 85, 87, 88, 106, 111, 117, 135, 140, 141, 144-146, 150, 188, 193, 196, 198, 204, 207, 211, 213, 215, 216, 222, 229, 230, 232, 235, 238, 239, 245, 250, 254, 255 y 265

IR CI ₅₀	Ejemplo N°
< 100 nM	3, 48, 53, 57, 58, 61, 70, 73, 75, 77, 79, 83, 84, 89-92, 97, 98, 105, 114, 116, 119, 122, 127, 132, 134, 136, 138, 162, 163, 166, 168, 175, 178, 179, 180, 189, 190, 192, 199, 200, 203, 210, 217, 218, 219, 221, 233, 237, 242, 244, 249, 251, 252, 257, 260 y 261
100 nM - 500 nM	2, 7, 10, 12, 14, 16, 23, 24, 28, 29, 36, 41-43, 45, 46, 49, 54, 55, 60, 62, 65, 69, 71, 72, 74, 76, 78, 80, 81, 82, 93, 94, 103, 108, 112, 113, 115, 120, 121, 123-126, 137, 139, 142, 143, 147, 149, 151, 152, 155, 156, 157, 165, 167, 173, 174, 176, 177, 187, 202, 205, 206, 208, 209, 212, 214, 230, 236, 238, 246, 248, 253, 256, 258, 259 y 262
> 500 nM	27, 28, 30, 44, 50-52, 66, 86, 87, 88, 101, 107, 110, 112, 117, 118, 135, 140, 141, 144-146, 150, 153, 154, 158, 161, 185, 186, 188, 191, 193, 196, 197, 198, 204, 207, 211, 213, 215, 216, 220, 222, 229, 231, 232, 235, 239, 245, 254, 255 y 265

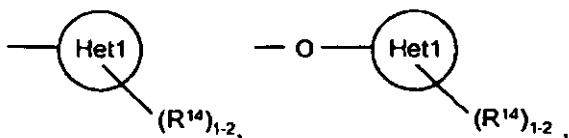
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

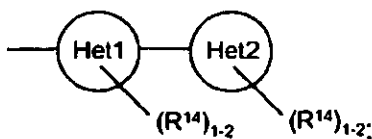


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismos, en donde:

- 5 R¹ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₃;
 R² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₃ y halo;
 R³ se selecciona entre H, OH, alquilo C₁-C₆, -alquileno C₁-C₆-OH, -alquileno C₁-C₆-fenilo (opcionalmente sustituido con un halo) y -alquileno C₁-C₆-C(O)NH₂;
 10 R⁴ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆; o
 R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están enlazados, forman una lactama de cinco o seis miembros; cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆ o R⁵ y R⁶, junto con el arilo al que están unidos, forman a naftaleno;
 R⁷ se selecciona entre alquil C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, halo, -N-R¹⁹R¹⁹ y -O-alquileno C₁-C₆-halO₁₋₃;
 R⁸ se selecciona entre H, halo y alquilo C₁-C₆;
 15 uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre -alquileno C₁-C₆-SO₂-alquilo C₁-C₆, -NR¹⁹-alquileno C₁-C₆-C(O)-alquileno C₁-C₆-NR²²R²³, -O-alquileno C₁-C₆ (opcionalmente sustituido con -OH)-NR²²R²³,



y



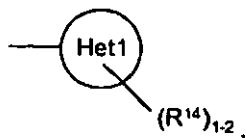
- 20 y el otro de R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y halo; donde cada uno de Het1 y Het2 es independientemente un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene un átomo de N y opcionalmente, un o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N y O y cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, halo, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, - ciclopropilo, -C(O)-alquil C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₁₋₄-halo y -(CH₂)₁₋₄-SO₂-alquilo C₁-C₆;
 25 o
 R⁹ y R¹⁰, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contiene uno o dos átomos de N y los átomos de C restantes, en los que al menos un átomo de N está sustituido con R¹⁵, y los átomos de C del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre R¹⁶ y (R¹⁹)₁₋₂;
 30 en el que R¹⁵ se selecciona entre H, -alquilo C₁-C₄, -alquileno C₁-C₄-halo, -C(O)-alquileno C₀-C₆-NR²²R²³, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -alquileno C₁-C₄-NR²²R²³, -alquileno C₁-C₄-C(O)-NR²²R²³, -C(O)-alquileno C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₆, -C(O)-pirrolidina y -C(O)-pirrolidin-alquilo C₁-C₆;
 R¹⁶ se selecciona entre H y =O; y
 cada R¹⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
 35 R²² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -alquileno C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₂₋₄-halo y -

$(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-SO}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_6$; y

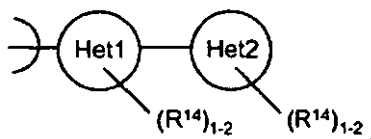
R^7 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-halo}$ y $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-SO}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_6$; o

R^{22} y R^{23} se combinan para formar un anillo heterocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene el átomo de N al que están enlazados y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionados entre N y O, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$.

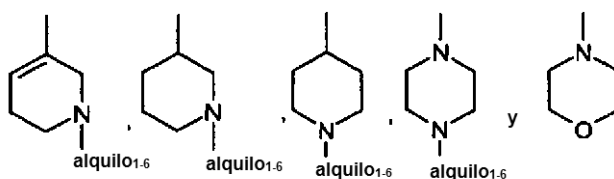
- 5
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y halo.
 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es H.
 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es metilo.
 - 10 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^7 es $-\text{O-alquilo C}_1\text{-C}_6$.
 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^7 es $-\text{O-metilo}$.
 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^8 es H.
 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^{10} es H y R^9 se selecciona entre $-\text{alquilenos C}_1\text{-C}_6\text{-SO}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{N-alquilenos C}_1\text{-C}_6\text{-C(O)-alquilenos C}_1\text{-C}_6\text{-NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{O-alquilenos C}_0\text{-C}_6$ (opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$)- $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$.
- 15



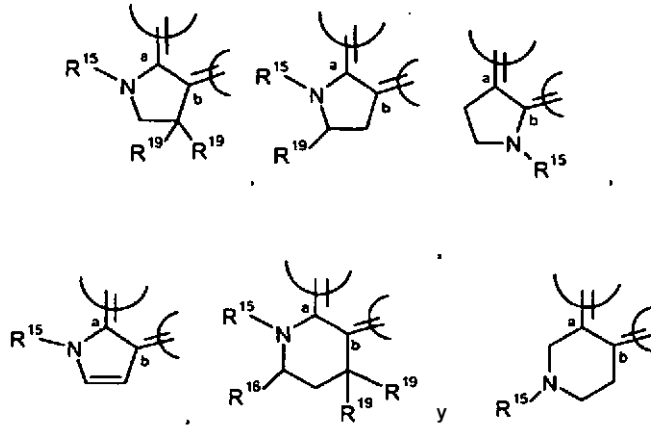
y



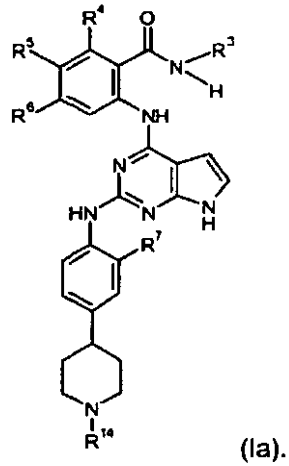
- 20 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^{10} es H y R^9 se selecciona entre



10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, seleccionado entre

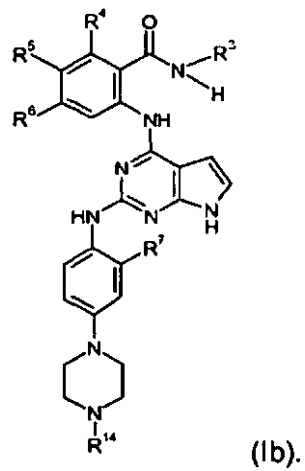


11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que tiene la fórmula (Ia):

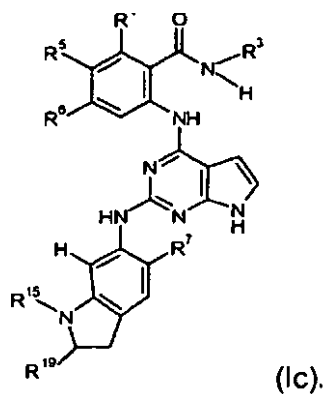


5

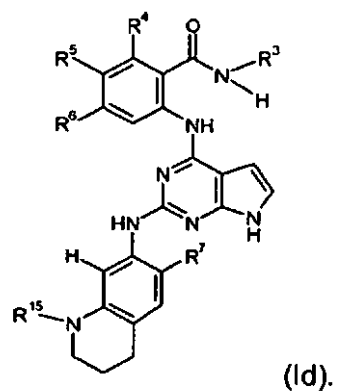
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene la fórmula (Ib):



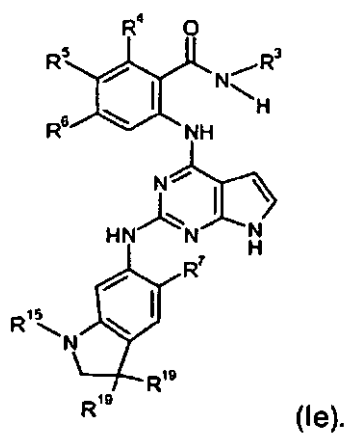
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10, que tiene la fórmula (1c):



14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10, que tiene la fórmula (1d):

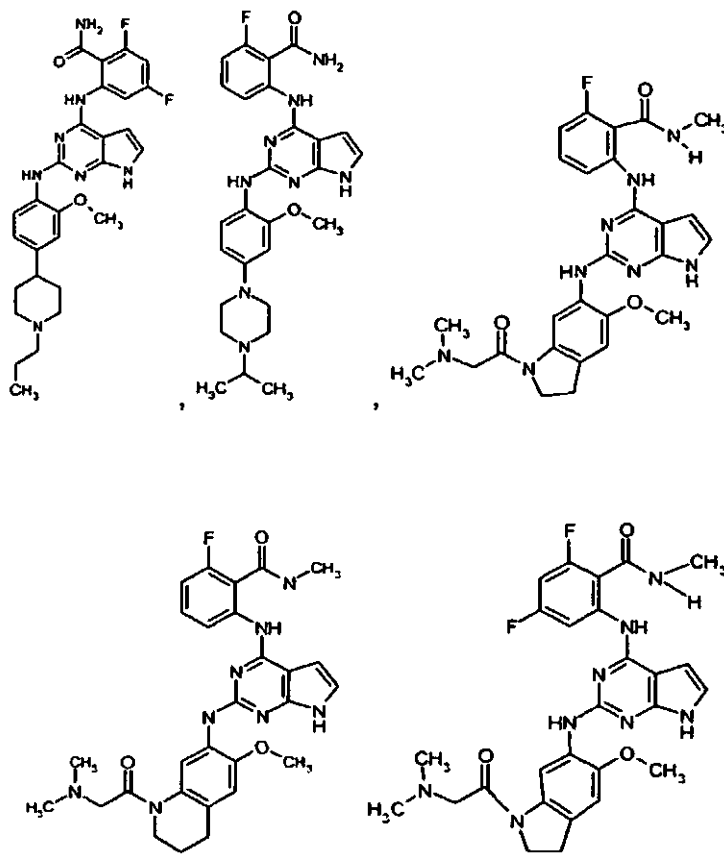


5 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10, que tiene la fórmula (1e):



16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 10 y 13-15, en el que R¹⁵ es -C(O)-CH₂-N(CH₃)(CH₃).

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 que adicionalmente comprende un agente quimioterapéutico.
- 10 20. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en terapia médica en un mamífero.
21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible.
- 15 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el neoplasma susceptible se selecciona de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma pulmonar no microcítico), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, gliomas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer tiroideo, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, tumor estromal gastrointestinal y cáncer de piel (incluyendo melanoma).

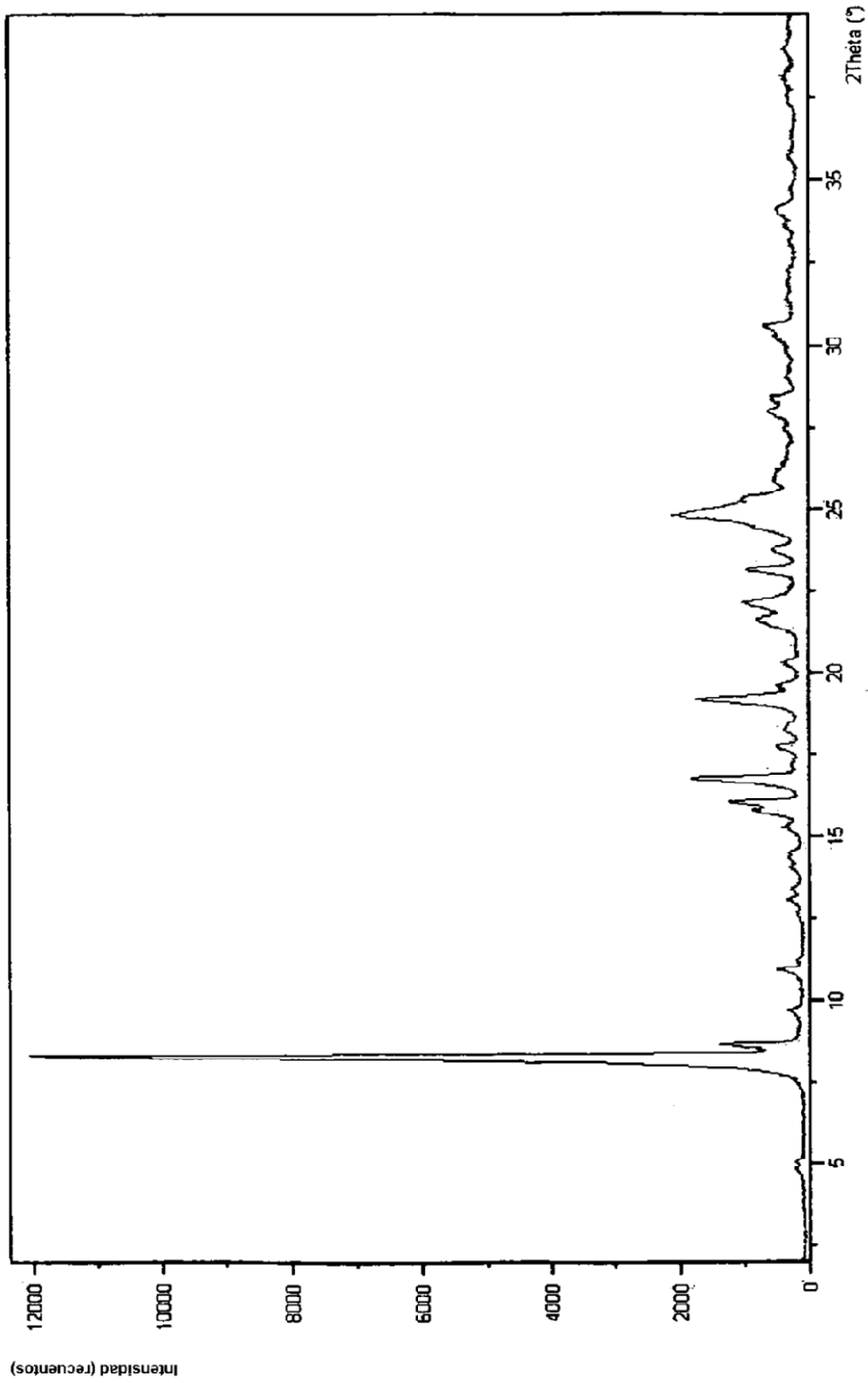


Fig. 1