

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 530**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 487/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013** **E 13745327 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2722332**

54 Título: **Compuesto con anillo fusionado de quinolilpirrolopirimidilo o sal del mismo**

30 Prioridad:

**23.02.2012 JP 2012037565**

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

**24.08.2016**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-27 Kandnishiki-cho**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP**

72 Inventor/es:

**SAGARA, TAKESHI;**  
**ITO, SATORU;**  
**OTSUKI, SACHIE y**  
**NONOSHITA, KATSUMASA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 580 530 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

Compuesto con anillo fusionado de quinolilpirrolopirimidilo o sal del mismo.

5 **Campo técnico**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

10 La presente solicitud reivindica la prioridad de la memoria de la solicitud de patente japonesa nº 2012-037565 (cuya descripción se incorpora en su totalidad como referencia a la presente memoria) presentada el 23 de febrero de 2012.

15 La presente invención se refiere a compuestos con anillo condensado de quinolilpirrolopirimidilo que presentan una acción inhibidora contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y a composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo.

**Antecedentes de la técnica**

20 La EGFR es una tirosina cinasa de tipo receptor, ejerce su función fisiológica en el tejido normal cuando se une al factor de crecimiento epidérmico (EGF) que es un ligando, y contribuye al crecimiento, inhibición de la apoptosis, etc., en los tejidos epiteliales (bibliografía no de patente (NPL) 1).

25 Además, EGFR es uno de los oncogenes, y la amplificación del gen de EGFR y la expresión elevada o mutación de su proteína se observan en diversos tipos de cáncer tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de piel, y tumor cerebral (bibliografía no de patente (NPL) 2). En Japón y los países occidentales, aproximadamente 170 a 375 de cada 100.000 personas mueren debido a cáncer cada año, y el cáncer ocupa el primer lugar como una causa de muerte (bibliografía no de patente (NPL) 3). Sobre todo, el número de muertes debido a cáncer de pulmón alcanza aproximadamente 1.400.000 por año en todo el mundo, y desde que el cáncer de pulmón no microcítico representa el 80% o más de los cánceres de pulmón, se ha deseado desarrollar tratamientos eficaces para éste (bibliografía no de patente (NPL) 4).

35 En los últimos años, los genes responsables de estos cánceres están siendo identificados, y una mutación en el gen de EGFR es también uno de ellos, y da como resultado una proteína EGFR mutada activa. Una proteína EGFR mutada activa es, por ejemplo, una supresión del aminoácido en las posiciones 746-750 (EGFR (d746-750)), una mutación del aminoácido en la posición 858 de leucina a arginina (EGFR (L858R)), o similar. Tales mutaciones se dan a conocer, por ejemplo, en 20-40% de los casos de cáncer de pulmón no microcítico en Japón, y en 10-15% de casos de cáncer de pulmón no microcítico en los países occidentales. Ya que el cáncer de pulmón no microcítico que tiene estas mutaciones es altamente susceptible contra gefitinib (nombre del producto: Iressa (marca registrada)) y erlotinib (nombre del producto: Tarceva (marca registrada)), que son agentes químicos (inhibidores del EGFR) que inhiben la actividad de cinasa de EGFR, estos agentes químicos se utilizan como agentes terapéuticos en Japón y países occidentales. Sin embargo, el cáncer adquiere resistencia contra gefitinib y erlotinib después de 6 a 12 meses desde el inicio del uso, y el efecto terapéutico se vuelve débil. Por lo tanto, esta resistencia adquirida ha sido un grave problema para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico que tiene un EGFR mutado muy susceptible. Se ha revelado que aproximadamente el 50% de la resistencia adquirida es debido a la aparición de una proteína EGFR resistente mutada (EGFR (d746-750/T790M) o EGFR (T790M/L858R)) que tiene una segunda mutación en el gen de EGFR, dando como resultado que el aminoácido en la posición 790 cambie de treonina a metionina. Ha sido una tarea importante desarrollar un agente terapéutico que es eficaz contra el cáncer de pulmón no microcítico que tiene este EGFR mutante resistente a fármacos (bibliografía no de patente (NPL) 5).

50 Por otro lado, la anomalía de la piel y el trastorno digestivo se dan a conocer como efectos secundarios habituales de los inhibidores de EGFR gefitinib y erlotinib, que clínicamente se utilizan como agentes terapéuticos en el presente, y de inhibidores del EGFR tales como BIBW2992, etc., que están bajo estudio clínico. Se cree ampliamente que estos efectos secundarios son causados por los inhibidores de EGFR que inhiben la actividad de no solo un EGFR mutado expresado en cáncer de pulmón no microcítico, sino también la actividad del EGFR tipo salvaje (EGFR (WT)) expresado en la piel o el tubo digestivo (bibliografía no de patente (NPL) 1). Desde un punto de vista de la reducción de los efectos secundarios, se considera que es preferible tener una actividad inhibidora débil contra EGFR (WT) en los tejidos normales.

60 De este modo, existe una expectativa de suprimir posiblemente el crecimiento de las células de cáncer de pulmón no microcítico que tienen un EGFR mutado resistente a fármacos a través de la administración de un agente químico con actividad inhibidora más débil contra el EGFR de tipo salvaje en comparación con la actividad inhibidora contra el EGFR mutado resistente a fármacos cuyo aminoácido en la posición 790 ha mutado a metionina, en una dosis de administración en la que no aparece fuertemente el efecto secundario a la piel o al tubo digestivo. Se prevé que esto contribuya a tratar el cáncer y prolongar la vida y mejorar la QOL de los pacientes. Además, si el agente químico tiene actividad inhibidora débil contra el EGFR de tipo salvaje pero actividad inhibidora fuerte no solo contra EGFR

mutado resistente a fármacos sino también contra EGFRs mutados muy susceptibles tales como el EGFR (d746-750) y el EGFR (L858R), etc., que son altamente susceptibles contra gefitinib y erlotinib, existe una expectativa de suprimir posiblemente el crecimiento de células de cáncer de pulmón no microcítico, que expresan un EGFR mutado muy susceptible o un EGFR mutado resistente a fármacos, a una dosis de administración en la que no aparece fuertemente el efecto secundario en la piel o el tubo digestivo, o la expectativa de reducir posiblemente la frecuencia de EGFR mutado resistente a fármaco que surge, como resistencia adquirida, de células de cáncer de pulmón no microcítico que expresan un EGFR mutado muy susceptible. Se prevé que esto contribuya a tratar el cáncer y prolongar la vida y mejorar la QOL de los pacientes. Por otra parte, puesto que las expresiones de EGFR mutado muy susceptible y EGFR mutado resistente a fármacos pueden utilizarse en la escena actual de la terapia como índices para la estratificación para permitir la selección de los pacientes, contribuyen grandemente desde un punto de vista ético.

Como compuesto que presenta una estructura análoga a un compuesto según la presente invención, se conoce el derivado de N-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-5-il)fenil)benzamida (bibliografía de patente (PTL) 1). Aunque la bibliografía de patente 1 describe cómo utilizar el compuesto de amida para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la B-RAF cinasa, la bibliografía no describe ensayos específicos y resultados de los mismos que corroboran una actividad inhibidora de cinasa, y dicha actividad no está confirmada.

## 20 **Listado de referencias**

### Bibliografía de patente

PTL 1: Folleto de publicación internacional nº W02006/102079

### 25 Bibliografía no de patente

NPL 1: Nature Rev. Cáncer, vol.6, p. 803-811 (2006)

30 NPL 2: J. Clin. Oncol., vol.19, 32s-40s (2001)

NPL 3: Página principal / datos estadísticos / estadísticas mundiales de la Oficina de Estadística del Ministerio de Asuntos Internos y Comunicaciones "World Statistics 2011" Capítulo 14 People's Life and Social Security, 14-1 Death Rates by Causes Death.

35 NPL 4: Lung Cáncer, vol.69, p. 1-12 (2010)

NPL 5: Nature Rev. Cáncer, vol.10, p. 760-774 (2010)

## 40 **Sumario de la invención**

### Problema técnico

Como se describe anteriormente, los inhibidores de EGFR, aunque se espera que sean eficaces en la terapia contra el cáncer, no son clínicamente lo suficientemente eficaces en la actualidad.

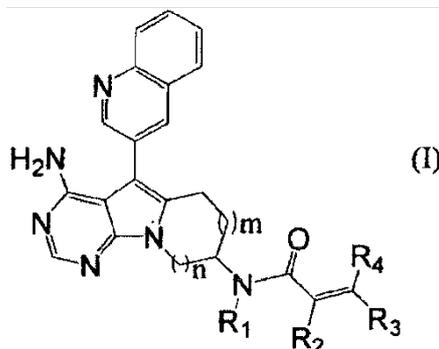
45 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que inhibe fuertemente EGFR, o una sal del mismo. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar: un nuevo compuesto que inhibe EGFR (d746-750), EGFR (L858R), EGFR (d746-750/T790M) y EGFR (T790M/L858R), pero no inhibe EGFR (WT); o una sal del mismo.

### 50 Solución al problema

En el contexto de la presente invención se ha realizado una investigación exhaustiva para alcanzar el objetivo descrito anteriormente. Como resultado, se ha descubierto que un grupo de compuestos con anillo condensado de quinolilpirrolopirimidilo de la presente invención presentan una actividad inhibidora excelente frente a EGFR y presentan una acción inhibidora del crecimiento de células cancerosas, y son útiles como medicamento para tratar el cáncer, y de ese modo han logrado la presente invención.

De este modo, la presente invención proporciona los siguientes apartados:

Apartado 1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal del mismo:



5

(En la fórmula, m es 1 o 2);

n es 1 o 2;

10

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son los mismos o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (a):

15

-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) (a)

(en la fórmula, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los mismos o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden formar un grupo heterocicloalquilo que presenta un anillo de 4 a 6 miembros, junto con el átomo de nitrógeno unido a este).

20

Apartado 2. El compuesto o una sal del mismo según el apartado 1, en el que

m es 1 o 2;

25

n es 1 o 2;

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

30

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son los mismos o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (a):

-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) (a)

35

(en la fórmula, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los mismos o diferentes, y cada uno representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Apartado 3. El compuesto o una sal del mismo según el apartado 1 o 2, en el que

m es 1 o 2;

40

n es 1 o 2;

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o grupo metilo; y

45

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son los mismos o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un grupo dimetilamino metilo.

Apartado 4. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 3, en el que m y n son (m,n) = (1,1), (1,2), o (2,1).

50

Apartado 5. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo de compuestos.

(R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida

N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida

(E)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-4-(dimetilamino)-2-butenamida

(S,E)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida

(S,Z)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida

(R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida

Apartado 6. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 5, para uso como un inhibidor de EGFR.

Apartado 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 5.

Apartado 8. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 5, para uso como un agente antitumoral.

Apartado 9. no forma parte de la invención. Un método para tratar o prevenir cáncer, comprendiendo el método una etapa de administrar, a un mamífero, el compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 5 en una dosis eficaz para tratar o prevenir cáncer.

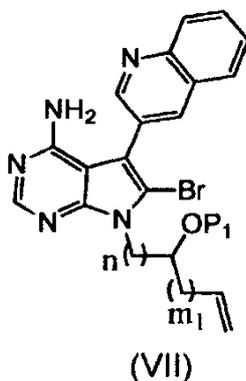
Apartado 10. Uso del compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en la fabricación de un agente antitumoral.

Apartado 11. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera los apartados 1 a 5, para uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

La presente solicitud también proporciona un método para la producción de productos intermedios sintéticos del compuesto de la presente invención especificado en los siguientes apartados.

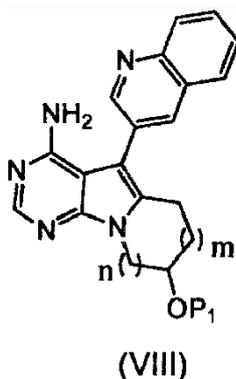
Apartado 12. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII), o una sal del mismo, comprendiendo el método las etapas de:

[I] hacer que un reactivo de organoborano actúe sobre un compuesto representado por la fórmula (VII), o una sal del mismo



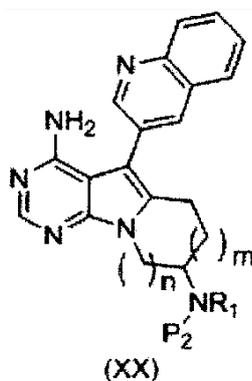
(en la fórmula, P<sub>1</sub> es un grupo protector de un grupo hidroxilo, n es 1 o 2, y m<sub>1</sub> es 0 o 1); y

[II] provocar la ciclación intramolecular en un producto de reacción de la etapa [I] con el uso de un catalizador de paladio (0) y en presencia de un hidróxido de metal alcalino.



(En la fórmula, m es 1 o 2, y P<sub>1</sub> y n son como se describen anteriormente).

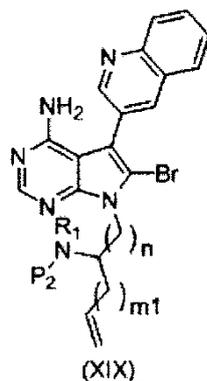
5 Apartado 13. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (XX), o una sal del mismo,



10 (en la fórmula, R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, P<sub>2</sub> es un grupo protector de un grupo amino, m es 1 o 2, y n es 1 o 2)

comprendiendo el método las etapas de:

15 [I] hacer que un reactivo de organoborano actúe sobre un compuesto representado por la fórmula (XIX), o una sal del mismo



20 (en la fórmula, R<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, y n son como se describió anteriormente, y m<sub>1</sub> es 0 o 1); y

[II] provocar la ciclación intramolecular en un producto de reacción de la etapa [I] con el uso de un catalizador de paladio (0) y en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

25 **Efectos ventajosos de la invención**

Según la presente invención, se proporciona un nuevo compuesto representado por la fórmula (I) descrito anteriormente o una sal del mismo útil como un inhibidor de EGFR.

Es evidente que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tienen excelente actividad de inhibición de EGFR y un efecto de supresión del crecimiento contra líneas celulares de cáncer. Además, el compuesto o una sal del mismo tienen una ventaja de tener efectos secundarios pequeños ya que tienen excelente selectividad contra los EGFR. Por lo tanto, el compuesto o una sal del mismo de la presente invención son útiles como un agente para tratar y/o prevenir cáncer.

### Descripción de las formas de realización

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es un compuesto de anillo condensado quinolilpirrolopirimidílico que tiene una estructura de quinolina y una estructura de amida  $\alpha,\beta$ -insaturada, y de este modo es un compuesto nuevo no descrito en ninguna otra parte en cualquiera de los documentos de la técnica anterior mencionados anteriormente, etc.

Específicamente, el compuesto específicamente descrito en PTL 1 es un derivado de *N*-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-5-il)fenil)benzamida. El compuesto de la presente invención es diferente del compuesto descrito en PTL 1 por cuanto el compuesto de la presente invención tiene una estructura de quinolina y una estructura de amida  $\alpha,\beta$ -insaturada.

En la presente memoria, el término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y similares.

En la presente memoria, ejemplos del "halógeno" incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En la presente memoria, el término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo de 4 a 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo. Ejemplos específicos del mismo incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, imidazolidino y similares.

*m* y *n* en la Fórmula (I) son preferentemente (*m*, *n*) = (1,1), (1,2), o (2,1).

R<sub>1</sub> en la Fórmula (I) es preferentemente hidrógeno o metilo.

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> en la Fórmula (I) pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo representado por la Fórmula anterior (a). Cuando al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> en la Fórmula (I) es un grupo representado por la Fórmula (a), cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es preferentemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son más preferentemente metilo.

R<sub>2</sub> en la Fórmula (I) es más preferentemente hidrógeno.

R<sub>3</sub> en la Fórmula (I) es más preferentemente hidrógeno, cloro o dimetilaminometilo.

R<sub>4</sub> en la Fórmula (I) es más preferentemente hidrógeno o cloro.

En la presente invención, resulta preferido el compuesto de fórmula (I) en el que *m* es 1 o 2; *n* es 1 o 2; R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan hidrógeno, cloro, o dimetilaminometilo, o una sal del mismo.

Cuando *m* es 1 y *n* es 1, resulta preferido el compuesto de fórmula (I) en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno; uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es hidrógeno, cloro, o dimetilaminometilo, y el otro es hidrógeno; o una sal del mismo.

Cuando *m* = 1 y *n* = 2 o *m* = 2 y *n* = 1, resulta preferido el compuesto de fórmula (I) en el que todos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son hidrógeno, o una sal del mismo.

Los ejemplos concretos de compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes:

(R)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida;

(S)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida;

*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)-*N*-metilacrilamida;

(E)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)-4-(dimetilamino)-2-butenamida;

(S,E)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida;

(S,Z)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida;

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida;

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo(1,2-a)azepin-9-il)acrilamida; y

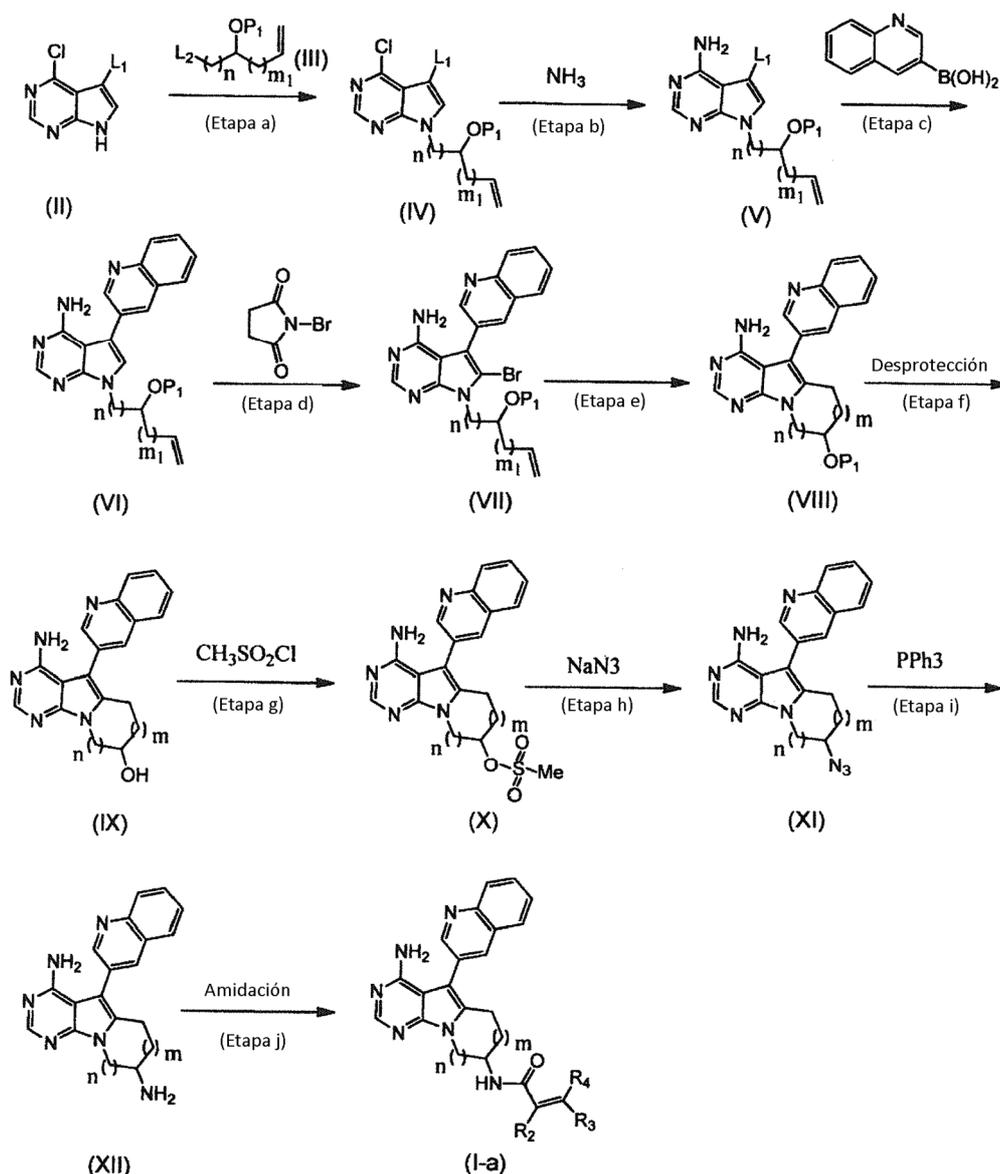
5 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida.

Resultan preferidos los compuestos que presentan una actividad inhibidora potente de la enzima contra EGFR (T790M/L858R), y resultan más preferidos los compuestos con una actividad inhibidora de la enzima de 2 nM o menos. Resultan preferidos los compuestos que presentan una actividad inhibidora potente de la enzima contra EGFR (d746-750/T790M), y resultan más preferidos los compuestos con una actividad inhibidora de la enzima de 2 nM o menos.

A continuación, se explicará el método para producir el compuesto según la presente invención:

15 El compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, por los siguientes métodos de producción o los métodos descritos en los ejemplos. Sin embargo, el método para producir el compuesto (I) de la presente invención no se limita a estos ejemplos de reacción.

20 Método de producción 1



(en el que  $P_1$  es un grupo protector de un grupo hidroxilo,  $L_1$  y  $L_2$  son grupos salientes,  $m_1$  es 0 a 1; y  $R_2, R_3, R_4, m,$  y  $n$  son como se definieron anteriormente).

5 (Etapa a)

En esta etapa, los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se utilizan en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (IV).

10 Los ejemplos del grupo saliente representado por  $L_1$  en el compuesto de fórmula (II) incluyen un átomo de bromo o yodo. El compuesto de fórmula (II) puede ser un producto comercialmente disponible, o puede ser producido por un método conocido. Ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo representado por  $P_1$  en la fórmula (III) incluyen terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, trietilsililo, y similares. Ejemplos de grupos salientes representados por  $L_2$  incluyen bromo, yodo, éster del ácido metanosulfónico, éster del ácido p-toluenosulfónico, y similares. El compuesto de fórmula (III) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido. El compuesto de fórmula (III) puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).

20 Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y aminas orgánicas como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina. Tal base puede ser usada en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente 1 a 10 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).

25 Los ejemplos de disolventes usables incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N*-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y similares. Dichos disolventes pueden utilizarse por separado o como una mezcla. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 100°C.

30 El compuesto así obtenido de fórmula (IV) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

35 (Etapa b)

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IV) reacciona con amoníaco o una sal del mismo para producir el compuesto de fórmula (V).

40 La cantidad de amoníaco o una sal del mismo utilizada en esta etapa es típicamente una cantidad equimolar a molar excesiva del compuesto de fórmula (IV).

45 Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa la reacción. Ejemplos de disolventes de reacción usables incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-butílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetil sulfóxido y disolventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción es normalmente 0 a 200°C, y preferentemente temperatura ambiente a 150°C. El tiempo de reacción es normalmente 5 minutos a 7 días, y preferentemente 30 minutos a 24 horas.

50 El compuesto así obtenido de fórmula (V) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

55 (Etapa c)

En esta etapa, el compuesto de fórmula (V) se somete a una reacción de acoplamiento con el ácido 3-quinolinborónico o éster del ácido 3-quinolinborónico para producir el compuesto de fórmula (VI).

60 Esta etapa puede realizarse según un método generalmente conocido (por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995). Por ejemplo, esta etapa puede realizarse en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente que no afecte negativamente a la reacción.

La cantidad de ácido 3-quinolinborónico o éster del ácido 3-quinolinborónico usada puede ser 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto de fórmula (V).

65 Los ejemplos de catalizadores de metales de transición incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato del

5 paladio, cloruro de paladio, tetraquitrifenilfosfina paladio, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (O)), catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel), y similares. Si es necesario, puede añadirse un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo), y un óxido de metal (tal como óxido de cobre u óxido de plata) puede ser utilizado como un co-catalizador. La cantidad del catalizador de metal de transición usada puede variar dependiendo del tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se utiliza típicamente en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (V). La cantidad del ligando utilizado es típicamente 0,0001 a 4 moles, y preferentemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (V). La cantidad del co-catalizador utilizada es típicamente 0,0001 a 4 moles, y preferentemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (V).

15 Los ejemplos de bases utilizables incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, y *N,N*-dimetilanilina), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, y *terc*-butóxido de potasio), disilazidas de metales alcalinos (por ejemplo, disilazida de litio, disilazida de sodio, y disilazida de potasio), y similares. Entre ellos, son preferibles las sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, y fosfato de potasio; alcóxidos de metal alcalino como *terc*-butóxido de sodio y *terc*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base utilizada es típicamente 0,1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (V).

25 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Los ejemplos de disolventes usables incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y hexametil fosforil amida), agua, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 20 a 150°C.

30 El compuesto así obtenido de fórmula (VI) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

#### 35 (Etapa d)

En esta etapa, el compuesto (VI) es bromado con *N*-bromosuccinimida para producir el compuesto (VII).

40 La halogenación puede realizarse mediante el método descrito en el documento WO 2006/102079, o por un método similar al mismo.

45 La cantidad de *N*-bromosuccinimida utilizada en esta etapa es de 0,5 a 2,0 moles, y preferentemente de 0,9 a 1,2 moles, por mol del compuesto de fórmula (VI).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa la reacción. Por ejemplo, preferentemente puede utilizarse tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, o un disolvente mezclado de los mismos.

50 La temperatura de reacción es normalmente -20 a 50°C, y preferentemente 0°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es típicamente 1 minuto a 2 días, y preferentemente 5 minutos hasta 12 horas.

55 El compuesto así obtenido de fórmula (VII) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

#### (Etapa e)

60 En esta etapa, se deja actuar un reactivo orgánico de borano sobre el compuesto de fórmula (VII) para preparar un intermedio de alquil borano en el sistema, y el intermedio se convierte en un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un catalizador de metal de transición y una base.

Esta etapa puede realizarse de acuerdo con un método generalmente conocido (por ejemplo, documento WO 2006/102079).

65 Los ejemplos de reactivos orgánicos de borano incluyen 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), dímero de 9-BBN (9-

borabicyclo[3.3.1]-nonano), disiamilborano(bis(1,2-dimetilpropil)borano), hexilborano(1,1,2-trimetilpropil)borano), y similares. El reactivo orgánico de borano es preferentemente 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]-nonano) o dímero de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]-nonano), y particularmente preferentemente 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]-nonano). La cantidad del reactivo orgánico de borano utilizada no está particularmente limitada en tanto que se pueda producir un intermedio de alquil borano. El reactivo orgánico de borano puede ser utilizado en una cantidad de 1 a 20 moles por mol del compuesto de fórmula (VII); la cantidad del reactivo orgánico de borano es preferentemente 6 a 10 moles desde el punto de vista de facilitar el progreso de la reacción.

Como un catalizador de metal de transición, por ejemplo, se puede utilizar un catalizador de paladio bivalente (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, y dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno paladio (II)). Si es necesario, puede utilizarse un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina y tri-*tert*-butilfosfina). La cantidad del catalizador de metal de transición usada puede variar dependiendo del tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se utiliza típicamente en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (VII). El ligando se utiliza típicamente en una cantidad de 0,0001 a 4 moles, y preferentemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (VII).

Alternativamente, por ejemplo, puede utilizarse un catalizador de paladio de valencia cero. Ejemplos de catalizadores de paladio de valencia cero incluyen tetraquitrifenilfosfina paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), paladio carbono (0), y similares. Es preferible tetraquitrifenilfosfina paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y es particularmente preferible tetraquitrifenilfosfina paladio (0). La cantidad de catalizador de paladio de valencia cero utilizada no está particularmente limitada en tanto que transcurra la reacción de ciclación intramolecular, y puede variar dependiendo del tipo de catalizador. El catalizador de paladio de valencia cero puede utilizarse en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (VII).

Si es necesario, puede añadirse un ligando con un catalizador de paladio de valencia cero. Ejemplos de dichos ligandos incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-*tert*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, y similares.

Cuando se utiliza tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) como un catalizador de paladio de valencia cero, puede añadirse trifenilfosfina como un ligando. La cantidad del ligando utilizada no está particularmente limitada en tanto que pueda transcurrir la reacción de ciclación intramolecular. El ligando puede utilizarse en una cantidad de 0,0001 a 4 moles, y preferentemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (VII).

Los ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, e hidróxidos de metales alcalinos. Son preferibles hidróxidos de metales alcalinos. Ejemplos de hidróxidos de metales alcalinos incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de cesio. Se utiliza preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de cesio. Es particularmente preferible hidróxido de sodio o hidróxido de litio. La cantidad de la base utilizada no está particularmente limitada en tanto que transcurra la reacción. La base puede ser utilizada en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente 2 a 20 moles, por mol del compuesto de fórmula (VII). Puede utilizarse hidróxido de metal alcalino en forma de una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino.

Como la combinación de un reactivo orgánico de borano, un hidróxido de metal alcalino y un catalizador de paladio de valencia cero, es preferible una combinación de un reactivo orgánico de borano preferido, un hidróxido de metal alcalino preferido, y un catalizador de paladio de valencia cero preferido. Es particularmente preferible una combinación de un reactivo orgánico de borano particularmente preferido, un hidróxido de metal alcalino particularmente preferido, y un catalizador de paladio de valencia cero particularmente preferido.

Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y hexametil fosforil amida), agua, y sus mezclas. Se utiliza preferentemente 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano. Es particularmente preferido tetrahidrofurano desde el punto de vista de la estabilidad del reactivo orgánico de borano y el intermedio de alquilborano generado. La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada en tanto que transcurra la reacción. El disolvente puede utilizarse en una cantidad que es de 1 a 300 veces, y preferentemente 10 a 96 veces, el peso del compuesto de fórmula (VII).

El tiempo de reacción no está particularmente limitado en tanto que se pueda obtener el compuesto de fórmula (VIII). El tiempo de reacción puede ser 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas.

La temperatura de la reacción no está particularmente limitada en tanto que pueda obtenerse finalmente el compuesto de fórmula (VIII). La temperatura de reacción puede ser -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 150°C. En la reacción de ciclación intramolecular del intermedio de alquilborano usando un catalizador de paladio de valencia cero y una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino, una

temperatura de reacción baja tiende a causar reacciones secundarias, que dan como resultado un bajo rendimiento. Por lo tanto, la temperatura es preferentemente 61°C o más alta.

5 El compuesto así obtenido de fórmula (VIII) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

10 En esta etapa, puede confirmarse la generación de un intermedio de alquilborano en el sistema. Por ejemplo, pueden utilizarse espectros LCMS como el método de confirmación.

(Etapa f)

15 En esta etapa, el grupo hidroxilo protegido del compuesto de fórmula (VIII) es desprotegido para producir el compuesto de fórmula (IX).

La desprotección puede realizarse mediante un método conocido, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar al mismo.

20 Cuando se utiliza terc-butildimetilsililo como un grupo protector, se utiliza fluoruro de tetrabutil amonio como un reactivo de desprotección. La cantidad del reactivo utilizada es preferentemente 1 a 10 moles por mol del compuesto (VIII).

25 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Los ejemplos de disolventes usables incluyen éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano y tetrahydrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y hexametil fosforil amida), y sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0 a 80°C, y preferentemente 0 a 50°C.

30 El compuesto así obtenido de fórmula (IX) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa g)

35 En esta etapa, se deja actuar cloruro de metanosulfonilo sobre el compuesto de fórmula (IX) para producir el compuesto de fórmula (X).

40 La cantidad de cloruro de metanosulfonilo utilizada puede ser 1 a 5 moles, y más preferentemente 1 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (IX).

Los ejemplos de bases utilizables incluyen aminas orgánicas tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina. Dicha base puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (IX).

45 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Los ejemplos de disolventes usables incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes apróticos polares (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y hexametilfosforamida), y sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es 0,1 a 24 horas, y preferentemente 0,1 a 12 horas. La temperatura de reacción es -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0°C a temperatura ambiente.

50 El compuesto así obtenido de fórmula (X) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa h)

60 En esta etapa, se deja actuar azida de sodio sobre el compuesto de fórmula (X) para producir el compuesto de fórmula (XI).

La azida sódica puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (X).

65 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Los ejemplos de disolventes usables incluyen N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, hexametil fosforil amida, y sus disolventes mixtos. El

tiempo de reacción es 0,1 a 24 horas, y preferentemente 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 50 a 100°C.

5 El compuesto así obtenido de fórmula (XI) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa i)

10 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar en presencia de trifenilfosfina en un disolvente acuoso para producir el compuesto de fórmula (XII).

15 La trifenilfosfina puede ser un reactivo utilizado comúnmente o un reactivo soportado por un sólido. La cantidad de trifenilfosfina utilizada puede ser 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (XI).

20 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Los ejemplos de disolventes que pueden utilizarse incluyen tetrahidrofurano/agua, 1,4-dioxano/agua, y similares. El tiempo de reacción es 0,1 a 24 horas, y preferentemente 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es la temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 50°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

25 El compuesto así obtenido de fórmula (XII) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa i)

30 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XII) es amidado con un ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado o un cloruro o bromuro de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado para producir el compuesto de fórmula (I-a) de acuerdo con la presente invención.

35 Cuando un ácido carboxílico es utilizado como un reactivo de amidación, el ácido carboxílico puede utilizarse en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto de fórmula (XII), en presencia de un agente de condensación adecuado. El ácido carboxílico puede ser un producto disponible comercialmente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido.

40 Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes usables incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetil sulfóxido, y sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción es normalmente -78 a 200°C, y preferentemente 0 a 50°C. El tiempo de reacción es normalmente 5 minutos a 3 días, y preferentemente 5 minutos a 10 horas.

45 Los ejemplos de agentes de condensación incluyen difenilfosforil azida, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, sales de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazo-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilhexauronio, y similares.

50 Si es necesario, puede añadirse opcionalmente una base para la reacción. Los ejemplos de bases que pueden utilizarse incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, *tert*-butirato de potasio, *tert*-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Dicha base puede ser añadida en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente 1 a 10 moles, por mol del compuesto de fórmula (XII).

55 Cuando un cloruro de ácido o bromuro de ácido se utiliza como reactivo de amidación, el haluro de ácido se utiliza en una cantidad de 0,5 a 5 moles, y preferentemente 0,9 a 1,1 moles, por mol del compuesto de fórmula (XII). El haluro de ácido puede ser un producto disponible comercialmente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido.

60 Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa la reacción. Sus ejemplos incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, agua, y sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción es normalmente -78 a 200°C, preferentemente 0 a 50°C. El tiempo de reacción es normalmente 5 minutos a 3 días, y preferentemente 5 minutos a 10 horas.

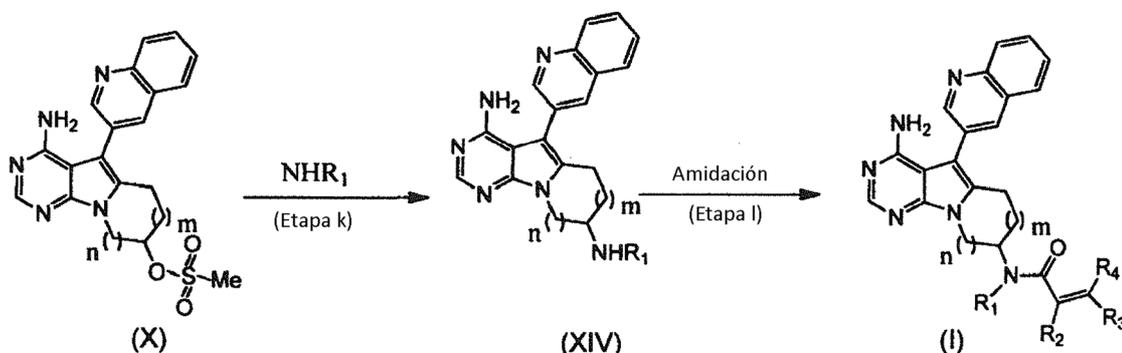
65

Si es necesario, puede añadirse una base a la reacción. Los ejemplos de bases que pueden utilizarse incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, *tert*-butirato de potasio, *tert*-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Dicha base puede ser añadida en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente 1 a 20 moles, por mol del compuesto de fórmula (XII).

El compuesto así obtenido de fórmula (I-a) puede ser aislado y purificado por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

[Quím. 7]

#### 15 Método de producción 2



(en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$  y  $n$  son como se definen anteriormente).

#### (Etapa k)

En esta etapa, una alquilamina se deja reaccionar en el compuesto de fórmula (X) para producir el compuesto de fórmula (XIV).

La cantidad de la alquilamina usada es 2 moles a una cantidad molar en exceso por mol del compuesto de fórmula (X).

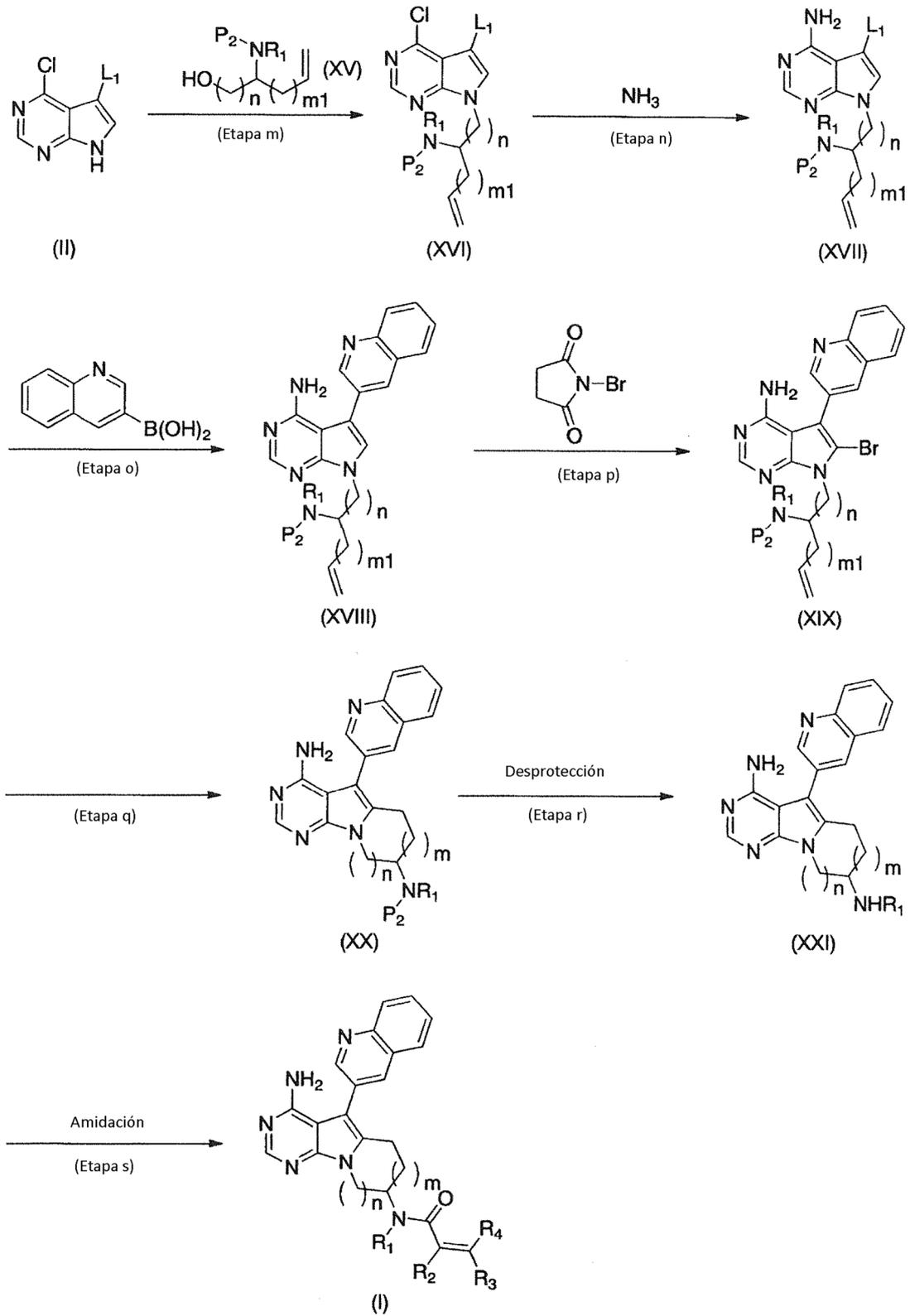
Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, y 1,4-dioxano), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y hexametil fosforil amida), y sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es la temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 50°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

El compuesto así obtenido de fórmula (XIV) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

#### (Etapa l)

Esta etapa puede realizarse de la misma manera como en la etapa j.

Método de producción 3



5 (en el que P<sub>2</sub> es un grupo protector de un grupo amino, L<sub>1</sub> es un grupo saliente, m1 es 0 o 1; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m y n son como se definen anteriormente).

(Etapa m)

En esta etapa, los compuestos de fórmulas (II) y (XV) se someten a una reacción de Mitsunobu para producir el compuesto de fórmula (XVI).

5 En el compuesto de fórmula (II), el grupo saliente representado por L<sub>1</sub> puede ser, por ejemplo, un átomo de bromo o yodo. El compuesto de fórmula (II) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido. En la fórmula (XV), el grupo protector de un grupo amino representado por P<sub>2</sub> puede ser, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo o benzoílo. El compuesto de fórmula (XV) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido. El compuesto de fórmula (XV) puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).

15 La reacción de Mitsunobu puede realizarse mediante un método generalmente conocido (por ejemplo, Synthesis, p. 1, 1981), o un método similar al mismo.

Los ejemplos de ésteres del ácido azodicarboxílico incluyen azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo. Dicho éster del ácido azodicarboxílico puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).

20 Como el compuesto de fosfina, puede utilizarse trifenilfosfina, tributilfosfina, o similar. El compuesto de fosfina puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).

25 Como un disolvente, pueden utilizarse tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, *N*-metilpirrolidin-2-ona, o similares, por separado, o como una mezcla de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,1 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C a la temperatura de ebullición del disolvent, y preferentemente 0 a 100°C.

30 El compuesto así obtenido de fórmula (XVI) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa n)

35 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con amoníaco o su sal para producir el compuesto de fórmula (XVII).

Esta etapa puede realizarse de la misma manera como en la etapa b.

40 El compuesto así obtenido de fórmula (XVII) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa o)

45 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVII) se somete a una reacción de acoplamiento con el ácido 3-quinolinborónico o un éster del ácido 3-quinolinborónico para producir el compuesto de fórmula (XVIII).

50 Esta etapa puede realizarse de la misma manera como en la etapa c.

El compuesto así obtenido de fórmula (XVIII) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa p)

55 En esta etapa, el compuesto (XVIII) es bromado con *N*-bromosuccinimida para producir el compuesto de fórmula (XIX).

60 Esta etapa puede realizarse de la misma manera como en la etapa d. El compuesto así obtenido de fórmula (XIX) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento o purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración del vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa q)

En esta etapa, después de que se deja actuar un reactivo orgánico de borano sobre el compuesto de fórmula (XIX) y se produce en el sistema un intermedio alquilborano, el compuesto de fórmula (XX) se produce en presencia de un catalizador de metal de transición y una base.

Esta etapa puede realizarse de acuerdo con un método generalmente conocido (por ejemplo, documento W02006/102079).

Los ejemplos de reactivos orgánicos de borano incluyen 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), dímero de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), disiamilborano(bis(1,2-dimetilpropil)borano), hexilborano((1,1,2-trimetilpropil)borano), y similares. Se utilizan preferentemente 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano) o dímero de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano). Es particularmente preferido el 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano). La cantidad del reactivo orgánico de borano utilizada no está particularmente limitada, en tanto que se produzca un intermedio de alquilborano. El reactivo orgánico de borano puede utilizarse en una cantidad de 1 a 20 moles por mol del compuesto de fórmula (XIX). A fin de facilitar el progreso de la reacción, la cantidad del reactivo orgánico de borano es preferentemente 6 a 10 moles por mol del compuesto de fórmula (XIX).

Los ejemplos de catalizadores de metal de transición incluyen catalizadores de paladio bivalente (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, y dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno paladio (II)). Si es necesario, puede añadirse un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina y tri-*tert*-butilfosfina). La cantidad del catalizador de metal de transición usada puede variar dependiendo del tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se utiliza típicamente en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (XIX). La cantidad del ligando utilizada es típicamente 0,0001 a 4 moles, y preferentemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (XIX).

Como un catalizador de metal de transición, por ejemplo, también puede ser utilizado un catalizador de paladio de valencia cero. Los ejemplos de catalizadores de paladio de valencia cero utilizables incluyen tetraquitrifenilfosfina paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y paladio carbono (0). Se utiliza preferentemente tetraquitrifenilfosfina paladio (0) o tris(dibencilidenacetona) (0). Es particularmente preferido el tetraquitrifenilfosfina paladio (0). La cantidad del catalizador de paladio de valencia cero utilizado no está particularmente limitada en tanto que pueda transcurrir la reacción de ciclación intramolecular. La cantidad del catalizador de paladio de valencia cero usada puede variar dependiendo del tipo de catalizador. El catalizador de paladio de valencia cero puede utilizarse en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (XIX).

Si es necesario, puede añadirse además un ligando con un catalizador de paladio de valencia cero. Los ejemplos de dichos ligandos incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-*tert*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, y similares. Cuando se utiliza tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) como un catalizador de paladio de valencia cero, puede añadirse trifenilfosfina como un ligando. La cantidad del ligando utilizada no está particularmente limitada en tanto que pueda transcurrir la reacción de ciclación intramolecular. El ligando puede utilizarse en una cantidad de 0,0001 a 4 moles, y preferentemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de fórmula (XIX).

Los ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, e hidróxidos de metales alcalinos. Resultan preferidos los hidróxidos de metales alcalinos. Los ejemplos de hidróxidos de metales alcalinos incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, y similares. Se utiliza preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de cesio. Es particularmente preferido hidróxido de sodio o hidróxido de litio. La cantidad de la base utilizada no está particularmente limitada en tanto que transcurra la reacción. La base puede ser utilizada en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente 2 a 20 moles, por mol del compuesto de fórmula (XIX). El hidróxido de metal alcalino puede utilizarse en forma de una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino.

Como la combinación de un reactivo orgánico de borano, un hidróxido de metal alcalino y un catalizador de paladio de valencia cero, resulta preferida una combinación de un reactivo orgánico de borano preferido, un hidróxido de metal alcalino preferido, y un catalizador de paladio de valencia cero preferido. Es particularmente preferida una combinación de un reactivo orgánico de borano particularmente preferido, un hidróxido de metal alcalino particularmente preferido, y un catalizador de paladio de valencia cero particularmente preferido.

Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, y 1,4-dioxano), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y hexametil fosforil amida), agua, y sus mezclas. Se utilizan preferentemente 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano. El tetrahydrofurano es particularmente preferido desde el punto de vista de la estabilidad del reactivo orgánico de borano y el intermedio de alquilborano generado. La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada en tanto que

transcurra la reacción. El disolvente puede utilizarse en una cantidad que es 1 a 300 veces, y preferentemente 10 a 96 veces, el peso del compuesto de fórmula (XIX).

5 El tiempo de reacción no está particularmente limitado en tanto que pueda obtenerse el compuesto de fórmula (XX). El tiempo de reacción puede ser 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas.

10 La temperatura de reacción no está particularmente limitada en tanto que pueda obtenerse finalmente el compuesto de fórmula (XX). La temperatura de reacción puede ser -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 150°C. En la reacción de ciclación intramolecular del intermedio de alquilborano usando un catalizador de paladio de valencia cero y una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino, una temperatura de reacción baja tiende a causar reacciones secundarias, que dan como resultado un bajo rendimiento. Por lo tanto, la temperatura es preferentemente 61°C o más alta.

15 El compuesto así obtenido de fórmula (XX) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

20 En esta etapa, puede confirmarse la generación de un intermedio de alquilborano en el sistema. Por ejemplo, los espectros de LCMS pueden utilizarse como el método de confirmación.

#### (Etapa r)

25 En esta etapa, el grupo amino protegido del compuesto de fórmula (XX) es desprotegido para producir el compuesto de fórmula (XXI).

La desprotección puede realizarse mediante un método conocido, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar al mismo.

30 Cuando se utiliza *tert*-butoxicarbonilo como un grupo protector, pueden utilizarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, o similares, como un reactivo de desprotección. El reactivo se utiliza preferentemente en una cantidad de 1 a 100 moles por mol de compuesto (XX).

35 Se puede utilizar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa la reacción. Los ejemplos de disolventes usables incluyen agua, metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

40 El compuesto así obtenido de fórmula (XXI) puede ser sometido a la etapa subsiguiente después o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

#### (Etapa s)

45 Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa j.

En los métodos de producción anteriores 1 a 3, para grupos funcionales que presentan un protón activo, tales como grupos amino, imino, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, y amida e indol, pueden utilizarse reactivos protegidos, o se introduce un grupo protector en un grupo funcional de acuerdo con un método habitual, y entonces el grupo protector puede eliminarse en una etapa apropiada en cada método de producción.

50 El "grupo protector de un grupo amino o grupo protector de un grupo imino" no está particularmente limitado, en tanto que tenga una función de protectora. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, bencilidrido, tritilo, y cumilo; grupos alcanóilo inferior tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, trifluoroacetilo, y tricloroacetilo; benzóilo; grupos arilalcanóilo tales como fenilacetilo y fenoxiacetilo; grupos alcoxicarbonilo inferior tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, y *tert*-butoxicarbonilo; grupos aralquiloxicarbonilo tales como *p*-nitrobenciloicarbonilo y fenetiloxicarbonilo; y grupos alquilsililo inferior tales como trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo; tetrahidropirano; trimetilsililetoximetilo; grupos alquilsulfonilo inferior tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, y *tert*-butilsulfonilo; grupos alquilsulfonilo inferior tales como *tert*-butilsulfonilo; grupos arilsulfonilo tales como bencenosulfonilo y toluenosulfonilo; y grupos imido tales como ftalimido. En particular, resultan preferidos trifluoroacetilo, acetilo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloicarbonilo, trimetilsililetoximetilo, cumilo, y similares.

65 El "grupo protector de un grupo hidroxilo" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y *tert*-butilo; grupos alquilsililo inferior tales como trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo; grupos alcoximetilo inferior tales como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropirano; trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como

bencilo, *p*-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, y tritilo; y grupos acilo tales como formilo, acetilo, y trifluoroacetilo. En particular, resultan preferidos metilo, metoximetilo, tetrahidropiraniolo, trimetilsililetoximetilo, *tert*-butildimetilsililo, y acetilo.

5 El "grupo protector de un grupo carboxi" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y *tert*-butilo; grupos haloalquilo inferior tales como 2,2,2-tricloroetilo; grupos alqueno inferior tales como alilo; trimetilsililetoximetilo; y grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, bencidriolo, y tritilo. En particular, resultan preferidos metilo, etilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, trimetilsililetoximetilo, y similares.

10 El "grupo protector de un grupo carbonilo" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen etileno cetal, trimetileno cetal, dimetil cetal, y cetales y acetales similares.

15 El método para eliminar tal grupo protector puede variar dependiendo del tipo del grupo protector, estabilidad del compuesto deseado (I), etc. Por ejemplo, pueden utilizarse los siguientes métodos: solvólisis utilizando un ácido o base de acuerdo con el método descrito en una publicación (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999)) o un método similar a este, es decir, un método que comprende hacer reaccionar con 0,01 moles o un exceso grande de un ácido, preferentemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, o ácido clorhídrico, o una cantidad equimolar a cantidad molar excesiva grande de una base, preferentemente hidróxido de potasio o hidróxido de calcio; reducción química utilizando un complejo de hidruro de metal, etc.; o reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, catalizador de níquel Raney, etc.

20 El compuesto de la presente invención puede ser aislado y purificado por medios de aislamiento y purificación habituales. Los ejemplos de dichos medios incluyen extracción con disolventes, recristalización, cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa preparativa, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina preparativa, y similares.

25 Cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros tal como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros, e isómeros rotacionales, cualquiera de los isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene isómeros ópticos, el isómero óptico separado de una mezcla racémica también se incluye dentro del alcance del compuesto de la presente invención. Cada uno de estos isómeros puede obtenerse como un único compuesto por medios de síntesis y separación conocidos (por ejemplo, concentración, extracción con disolventes, cromatografía en columna, recristalización, etc.).

30 En la presente invención, el átomo de carbono enlazado a un sustituyente representado por  $-NR_1-(C=O)-CR_2=C(R_3)R_4$  en fórmula (1) es un carbono asimétrico; por lo tanto, el compuesto incluye isómeros. Como se mencionó anteriormente, a menos que se especifique de otro modo, el compuesto de la presente invención incluye todos los enantiómeros y sus mezclas. El compuesto de la presente invención puede ser una mezcla de enantiómeros R y S. Dicha mezcla puede ser una mezcla que comprende el 90% o más, 95% o más, o 99% o más del enantiómero R; o una mezcla que comprende 90% o más, 95% o más, o 99% o más del enantiómero S.

35 Los métodos de resolución quiral incluyen, por ejemplo: método de diastereómeros que hace que un agente de resolución quiral actúe sobre el compuesto de la presente invención para formar una sal, y resuelva uno de los enantiómeros usando la diferencia de solubilidad, etc., de la sal obtenida; método preferencial de cristalización mediante la adición de uno de los enantiómeros a una disolución sobresaturada de un racemato como una semilla para la cristalización; y cromatografía en columna tal como HPLC usando una columna quiral. Un agente de resolución quiral que puede ser utilizado en el método de diastereómero puede ser seleccionado adecuadamente de, por ejemplo, agentes de resolución ácidos tales como ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido 10-canfosulfónico, y sus derivados; y los agentes de resolución básicos tales como brucina, estricnina, quinina, y compuestos alcaloides similares, derivados de aminoácidos, cinconidina, y  $\alpha$ -metilbencilamina. Además, uno solo de los enantiómeros del compuesto de la presente invención puede obtenerse no solamente obteniendo el compuesto de la presente invención como una mezcla de cada uno de los enantiómeros y luego llevando a cabo los métodos descritos anteriormente de resolución quiral, sino también obteniendo, a través de resolución quiral por los métodos descritos anteriormente, etc., y utilizando un enantiómero del compuesto de la presente invención como una materia prima sintética. Además, los métodos para la obtención de uno de los enantiómeros del compuesto de la presente invención o su compuesto de materia prima incluyen un método de obtención preferentemente uno de los enantiómeros mediante el ajuste de las condiciones de reacción para un catalizador o similar en una etapa de reacción de generación de carbono asimétrico.

40 El compuesto o su sal de la presente invención pueden estar en forma de cristales. Los cristales individuales y mezclas polimórficas se incluyen dentro del alcance del compuesto o su sal de la presente invención. Dichos cristales se pueden producir por cristalización de acuerdo con un método de cristalización conocido *per se* en la técnica. El compuesto o su sal de la presente invención puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato. Cualquiera de estas formas están incluidas dentro del alcance del compuesto o su sal de la presente

invención. Los compuestos marcados con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{125}\text{I}$ ) también están incluidos dentro del alcance del compuesto o su sal de la presente invención.

5 La sal del compuesto de la presente invención o de su intermedio se refiere a una sal común utilizada en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de base a carboxi cuando el compuesto tiene carboxi, y sales de adición de ácido a un grupo heterocíclico básico o amino cuando el compuesto tiene un amino o grupo heterocíclico básico.

10 Los ejemplos de sales de adición de base incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalino-térreos tal como sales de calcio y sales de magnesio; sales de amonio; y sales de amina orgánica tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales dicitclohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína, y sales de *N,N'*-dibenciletildiamina.

15 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tal como hidrocloruros, sulfatos, nitratos, fosfatos, y percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, formiatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato, y trifluoroacetatos; y sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, y *p*-toluenosulfonatos.

20 El compuesto o su sal de la presente invención tienen excelente actividad inhibidora de EGFR y es útil como un agente antitumoral. Además, el compuesto o su sal de la presente invención tiene excelente selectividad frente a EGFR, y ventajosamente menos efectos secundarios causados por otras cinasas. Aunque el cáncer diana no está particularmente limitado, ejemplos de éstos son cáncer de cabeza y cuello, cáncer del esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, colangiocarcinoma, cáncer del conducto biliar, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de sangre, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral, y mesotelioma. Preferentemente, el  
25 cáncer diana es cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, o cáncer de próstata. Es  
30 particularmente preferido el cáncer de pulmón.

Cuando se utiliza el compuesto o su sal de la presente invención como una preparación farmacéutica, puede añadirse un portador farmacéutico, si es necesario, formando así una forma de dosificación adecuada de acuerdo con fines de prevención y tratamiento. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales,  
35 inyecciones, supositorios, ungüentos, parches, y similares. De éstos, resultan preferidas las preparaciones orales. Dichas formas de dosificación se pueden formar por métodos conocidos convencionalmente por el experto en la materia.

40 Como el portador farmacéutico, se pueden mezclar distintos materiales de portador orgánico o inorgánico convencionales utilizados como materiales de preparación, como un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente de solubilización, agente de suspensión, agente isotonicante, amortiguador, o agente relajante en preparaciones líquidas. Por otra parte, también pueden utilizarse, si se requieren, aditivos de preparación farmacéutica, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, y estabilizantes.  
45

Las preparaciones sólidas orales se preparan como sigue. Después de añadir un excipiente opcionalmente con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente enmascarante de sabor o saborizante, etc., al compuesto de la presente invención, la mezcla resultante se formula en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, o similares, por los métodos habituales.  
50

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y anhídrido de ácido silícico. Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida,  $\alpha$ -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, polivinilpirrolidona, y similares. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, lauril sulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, lactosa, y similares. Los ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, sal sódica de ácido esteárico, estearato de magnesio, bórax, polietilenglicol, y similares. Los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio, óxido de hierro, y similares. Los ejemplos de agentes enmascarantes de sabor y agentes saborizantes incluyen sacarosa, cáscara de naranja amarga, ácido cítrico, ácido tartárico, y similares.  
55  
60

Cuando se prepara una preparación líquida para la administración oral, pueden añadirse un agente enmascarante de sabor, un amortiguador, un estabilizante, agente saborizante, y similares, al compuesto de la presente invención; y la mezcla resultante se puede formular en una preparación líquida oral, jarabe, elixir, etc., de acuerdo con un método habitual.  
65

En este caso, puede utilizarse también el mismo agente enmascarante de sabor o agente saborizante como se menciona anteriormente. Un ejemplo del amortiguador es citrato de sodio, y ejemplos del estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina. En caso necesario, estas preparaciones para la administración oral pueden recubrirse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica con un recubrimiento entérico u otro recubrimiento con el fin de, por ejemplo, persistencia de efectos. Los ejemplos de dichos agentes de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (marca registrada).

Cuando se prepara un agente de inyección, se pueden añadir un regulador del pH, un amortiguador, un estabilizante, un agente de isotonicante, un anestésico local, y similares, al compuesto de la presente invención; y la mezcla se puede formular en una inyección subcutánea, intramuscular, o intravenosa, de acuerdo con un método habitual.

Los ejemplos de ajustador del pH y del amortiguador utilizados aquí incluyen citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio. Los ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos del anestésico local incluyen hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de lidocaína. Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen cloruro de sodio, dextrosa, D-manitol, y glicerol.

Cuando se prepara un supositorio, pueden añadirse portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, tales como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao y triglicérido de ácido graso; y como sea necesario, agentes tensoactivos tales como Tween 80 (marca registrada), al compuesto de la presente invención, y la mezcla resultante puede formularse en un supositorio de acuerdo con un método habitual.

Cuando se prepara un ungüento, se pueden mezclar una base comúnmente usada, estabilizante, agente humectante, conservante, y similares, en el compuesto de la presente invención, según sea necesario; y la mezcla obtenida puede ser mezclada y formulada en un ungüento de acuerdo con un método habitual.

Los ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina, cera de abejas blanca, alcohol octildodecílico, y parafina.

Los ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, y paraoxibenzoato de propilo.

Cuando se prepara un parche, se pueden aplicar el ungüento descrito anteriormente, crema, gel, pasta, o similares, a un sustrato habitual de acuerdo con un método habitual.

Como el sustrato, son adecuados telas tejidas o telas no tejidas, que comprenden algodón, fibras discontinuas, o fibras químicas; y películas u hojas de espuma de cloruro de vinilo suave, polietileno, poliuretano, etc.

La cantidad del compuesto de la presente invención a incorporar en cada una de dichas formas unitarias de dosificación depende de la afección del paciente a quien se administra el compuesto, la forma de dosificación del mismo, etc. En general, en el caso de un agente oral, la cantidad del compuesto es 0,05 a 1000 mg por forma unitaria de dosificación. En el caso de una inyección, la cantidad del compuesto es 0,01 a 500 mg por forma unitaria de dosificación; y en el caso de un supositorio, la cantidad del compuesto es 1 a 1000 mg por forma unitaria de dosificación.

La dosis diaria de la medicina en dicha forma de dosificación depende de la afección, peso corporal, edad, género, etc., del paciente, y no se puede generalizar. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser generalmente 0,05 a 5.000 mg, y preferentemente 0,1 a 1.000 mg; y preferentemente se administra en una dosis, o en dos a tres dosis divididas, por día.

Los ejemplos de mamíferos a los que se administra el compuesto de la presente invención incluyen seres humanos, monos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos, y ovejas.

## Ejemplos

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos; sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

En los ejemplos, se utilizaron los reactivos disponibles comercialmente, a menos que se especifique de otro modo. Purif-Pack SI (marca registrada), producido por Moritex Corp (producido por Shoko Scientific Co., Ltd.); columna pre-empaquetada con sílice KP-Sil (marca registrada), producida por Biotage; o columna de pre-empaquetada de sílice HP-Sil (marca registrada), producida por Biotage fue utilizada como la cromatografía de columna en gel de sílice. Purif-Pack NH (marca registrada), producido por Moritex Corp (producido por Shoko Scientific Co., Ltd.); o columna pre-empaquetada KP-NH (marca registrada), producida por Biotage fue utilizada como la cromatografía de columna en gel de sílice básica. Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744 producido por Merck, o placa 60F254 de gel de sílice NH<sub>2</sub>, producida por Wako, fue utilizada como la cromatografía en capa fina preparativa. El espectro de RMN se midió

## ES 2 580 530 T3

5 utilizando espectrómetro modelo AL400 (400 MHz; producido por JEOL), espectrómetro Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.), o Inova 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.) equipado con una sonda OMNMR (producida por Protasis). Cuando su disolvente deuterado contiene tetrametilsilano, el tetrametilsilano fue utilizado como la referencia interna; y cuando no contiene tetrametilsilano, se utilizó un disolvente de RMN como referencia. Todos los valores de delta se muestran mediante ppm. La reacción de microondas fue realizada usando Discover S-class, producido por CEM Corporation.

10 El espectro de LCMS se midió usando un Acquity SQD (cuadrupolo), producidos por Waters Corporation, en las siguientes condiciones.

Columna: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 mm, 1,9  $\mu$ m (producida por YMC)

Detección de MS: ESI positivo

15 Detección de UV: 254 y 210 nm

Caudal de columna: 0,5 ml/min.

20 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)

Volumen de inyección: 1  $\mu$ l

Gradiente (Tabla 1)

Tiempo (min.)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	STOP	

25 La purificación de HPLC de fase inversa se realizó usando un sistema de separación preparativa disponible de Waters Corporation.

30 Columna: YMC-Actus Triart C18 conectada, 20 x 50 mm, 5  $\mu$ m (producida por YMC) y YMC-Actus Triart C18, 20 x 10 mm, 5  $\mu$ m (producida por YMC).

Detección de UV: 254 nm

35 Detección de MS: ESI positivo

Caudal de columna: 25 ml/min.

Fase móvil: Agua/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)

40 Volumen de inyección: 0,1 a 0,5 ml

Cada símbolo representa lo siguiente.

45 s: Singlete

d: Doblete

t: Triplete

50 dd: Doblete doble

m: Multiplete

55 brs: Singlete amplio

DMSO- $d_6$ : Dimetil sulfóxido deuterado

CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo deuterado

60 CD<sub>3</sub>OD: Metanol deuterado

THF: Tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

5

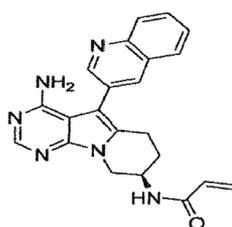
DME: 1,2-Dimetoxietano

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

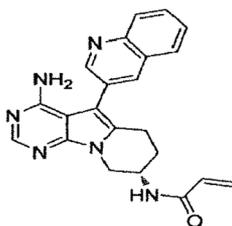
10 **Ejemplo 1**

(*R*)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (Compuesto I-1) y (*S*)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (Compuesto I-2)

[Quim. 9]



Compuesto I - 1



Compuesto I - 2

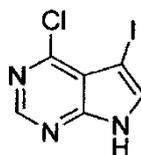
15

(Etapas 1)

Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

20

[Quím. 10]

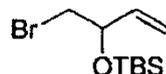


25 Se añadió N-yodosuccinimida (11,6 g) a una disolución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7,52 g) en DMF (49 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (13,57 g).

30 ESI-MS m/z 280, 282 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 2)Síntesis de 1-bromo-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-buteno

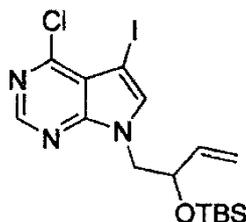
5 [Quím. 11]



10 Se añadieron imidazol (2,25 g) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,75 g) a una disolución de 1-bromo-3-buten-2-ol (4,5 g) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas, y se le añadió agua, seguido de extracción con hexano. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, amarilla clara (7,0 g).

15 (Etapa 3)Síntesis de 7-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 [Quím. 12]

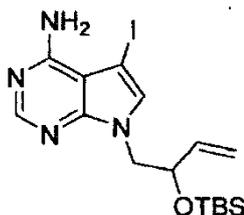


25 Se añadió carbonato de potasio (2,2 g) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,7 g) obtenida en la etapa 1 y 1-bromo-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-buteno (3,5 g) obtenido en la etapa 2 en DMF (26 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la materia insoluble generada se separó por filtración. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener

30 el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,25 g). ESI-MS m/z 464, 466 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 4)Síntesis de 7-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

35 [Quím. 13]



40 Se añadió amoníaco acuoso al 25% (9 ml) a una disolución de 7-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,12 g) obtenida en la etapa 3 en THF (7 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 5 horas

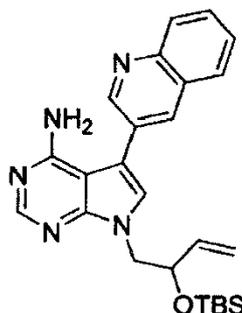
usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió, y después se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,06 g).

5 ESI-MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 5)

10 Síntesis de 7-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

[Quím. 14]

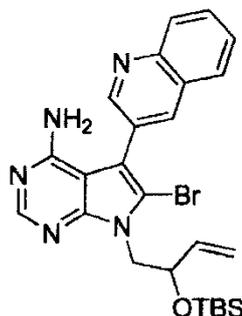


15 Una mezcla de 7-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,62 g) obtenida en la etapa 4, ácido 3-quinolinborónico (1,47 g), carbonato de sodio (1,72 g), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (154 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (148 mg), DME (40 ml), y agua (16 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,13 g). ESI-MS m/z 446 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 6)

25 Síntesis de 6-bromo-7-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

[Quím. 15]



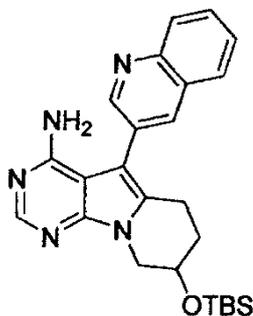
30 Se añadió *N*-bromosuccinimida (894 mg) a una disolución de 7-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,13 g) obtenida en la etapa 5 en DMF (25 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (2,26 g).

40 ESI-MS m/z 524, 526 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 7)Síntesis de 8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-amina

5

[Quím. 16]



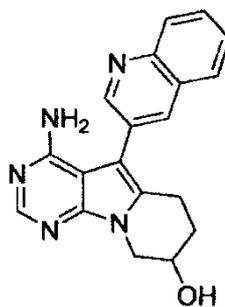
10 Una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en THF (50 ml) se añadió a una disolución de 6-bromo-7-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-butenil)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,26 g) obtenida en la etapa 6 en THF (30 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras añadir lentamente una disolución acuosa 3 N de hidróxido de sodio (19,5 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (676 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, amarilla (778 mg).

20 ESI-MS m/z 446 (MH<sup>+</sup>).(Etapa 8)

Síntesis de 4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-ol

25

[Quím. 17]



30 Una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (2,09 ml) se añadió a una disolución de 8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-amina (778 mg) obtenida en la etapa 7 en THF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se trató con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (580 mg).

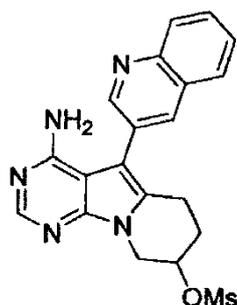
40 ESI-MS m/z 332 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 9)

Síntesis de metanosulfonato de 4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-ilo

5

[Quím. 18]



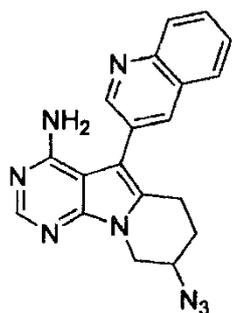
10 Se añadieron trietilamina (0,157 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,074 ml) a una disolución de 4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-ol (288 mg) obtenido en la etapa 8 en THF (5 ml) con enfriamiento con hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, la mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (615 mg).

15

ESI-MS m/z 410 (MH<sup>+</sup>).(Etapa 10)

20 Síntesis de 8-azido-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-amina

[Quím. 19]



25

Se añadió azida sódica (361 mg) a una disolución de metanosulfonato de 4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-ilo (758 mg) obtenido en la etapa 9 en DMF (9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (508 mg).

30

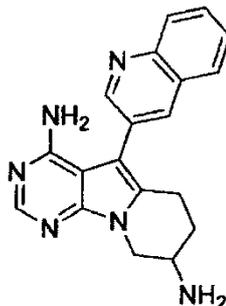
ESI-MS m/z 357 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 11)

Síntesis de 5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizín-4,8-diamina

5

[Quím. 20]



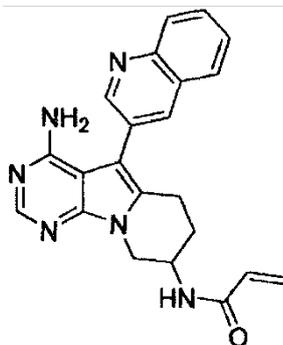
10 Se añadió trifenilfosfina soportada en polímero (~3,0 mmoles/g, 1,42 g) a una disolución de 8-azido-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizín-4-amina (508 mg) obtenida en la etapa 10 en THF (10 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (342 mg).

15

ESI-MS m/z 331 (MH<sup>+</sup>).(Etapa 12)

20 Síntesis de N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizín-8-il)acrilamida

[Quím. 21]



25

Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 ml) y cloruro de acrililoilo (0,0154 ml) a una disolución de 5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizín-4,8-diamina (68 mg) obtenida en la etapa 11 en cloroformo (2,5 ml) con enfriamiento con hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, la mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (35,4 mg).

30

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2,14 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,7, 5,8 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 12,7, 4,5 Hz), 4,70-4,80 (1H, m), 4,89 (2H, brs), 5,71 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,21 (1H, dd, J = 16,8, 10,2 Hz), 6,39 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,00 (1H, s).

40

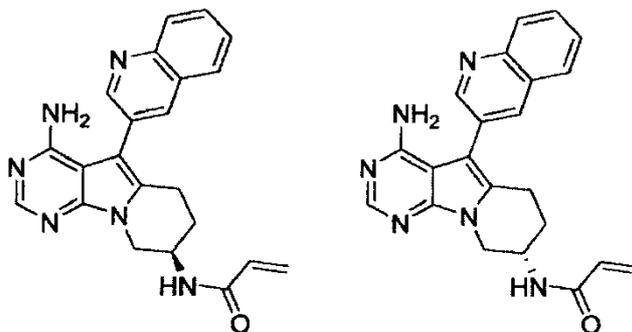
ESI-MS m/z 385 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 13)

Separación de *N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida, enantiómero A, y *N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida, enantiómero B

5

[Quím. 22]



10 *N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida (197 mg) obtenida en la etapa 12 se sometió a resolución óptica usando una columna para resolución óptica (CHIRALPAK AD-H 20 mm X 250 mm, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/trietilamina, 50:50:0,1, caudal: 10 ml/min.) para obtener 72,4 mg del enantiómero A (tiempo de retención: 15,4 min., (R)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida (Compuesto I-1)) y 78,3 mg del enantiómero B (tiempo de retención: 32,5 min., (S)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida (Compuesto I-2)) como un sólido amarillo claro.

15

Enantiómero A

20 ESI-MS  $m/z$  385 ( $MH^+$ ).

Enantiómero B

ESI-MS  $m/z$  385 ( $MH^+$ ).

25

Cuando la (R)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida obtenida en el mismo método como el ejemplo 2 descrito más tarde se sometió a un tratamiento en columna en las mismas condiciones como se describieron anteriormente, su tiempo de retención fue el mismo que el del enantiómero A. Se confirmó que el enantiómero A era un isómero R, es decir, el compuesto I-1; y que el enantiómero B era un isómero S, es decir, el compuesto I-2.

30

**Ejemplo 2**

(R)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*]indolizin-8-il)acrilamida (Compuesto I-1)

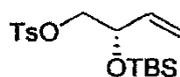
35

(Etapa 1)

Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(*tert*-butildimetilsililo)-3-butenilo

40

[Quím. 23]



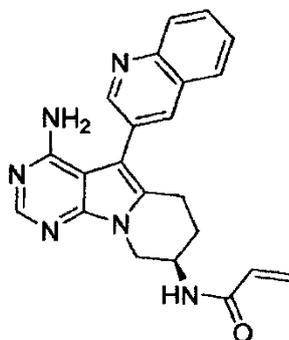
45 De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(*p*-toluenosulfonato) de (S)-3-buten-1,2-diol en lugar de 1-bromo-3-buten-2-ol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia oleosa, incolora (2,74 g).

(Etapa 2)

Síntesis de (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida

5

[Quím. 24]

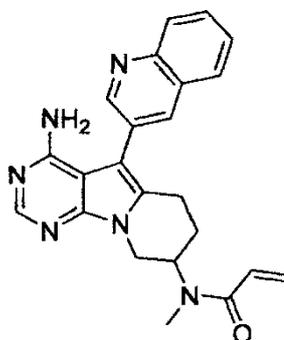


10 De acuerdo con las etapas 1 a 12 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-butenilo obtenido en la etapa 1 en lugar de 1-bromo-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-buteneno, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (13,9 mg).

**Ejemplo 3**

15 N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (Compuesto I-3)

[Quím. 25]



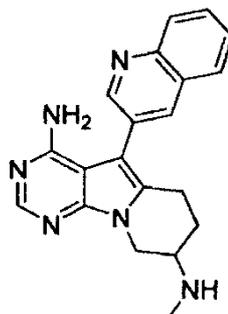
20

(Etapa 1)

Síntesis de N<sup>8</sup>-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina

25

[Quím. 26]



Se disolvió metanosulfonato de 4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-ilo (30 mg),

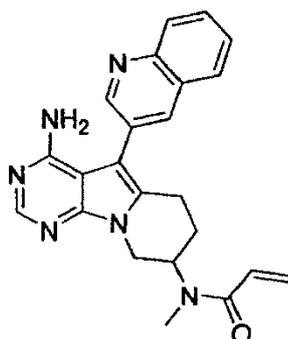
obtenido en la etapa 9 del ejemplo 1, en una disolución de metilamina en metanol al 40% (1 ml). La disolución se agitó a 60°C durante 1 hora y a 80°C durante 22 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, amarilla clara (8,1 mg).

ESI-MS m/z 345 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 2)

Síntesis de *N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-*N*-metilacrilamida

[Quím. 27]



De acuerdo con la etapa 12 del ejemplo 1, excepto que se usó *N*<sup>8</sup>-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina obtenida en la etapa 1 en lugar de la 5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina usada en la etapa 12 del ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (6,2 mg).

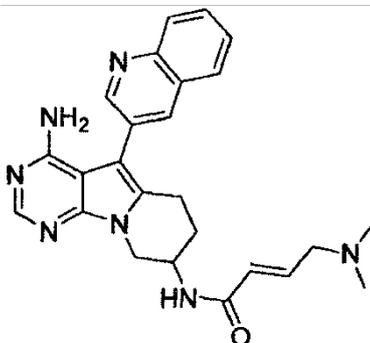
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,90-2,15 (2H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,90-4,03 (1H, m), 4,56-4,64 (1H, m), 5,06 (2H, brs), 5,15-5,30 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,38 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,54-6,70 (1H, m), 7,63 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, s), 9,01 (1H, s).

ESI-MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4**

(*E*)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-4-(dimetilamino)-2-butenamida (Compuesto I-4)

[Quím. 28]



Se añadieron HATU (10,3 mg) y 5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina (8,8 mg) obtenida en la etapa 11 del ejemplo 1 a una disolución de hidrócloruro de ácido *trans*-4-dimetilaminocrotónico (4,5 mg) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente. Tras agitarla durante 1 hora a la misma temperatura, la mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (producida por

Wako, placa F254 de gel de sílice NH<sub>2</sub> 60, disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (6,4 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,05-2,20 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,49-2,65 (4H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,46-5,02 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 4,91 (2H, brs), 6,06 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,25 (1H, s), 9,00 (1H, s).

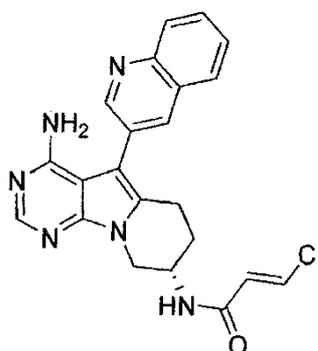
ESI-MS m/z 442 (MH<sup>+</sup>).

## 10 Ejemplo 5

(S,E)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida (Compuesto I-5)

[Quím. 29]

15



20

Se añadió ácido trans-3-cloroacrílico (399,5 mg) a una suspensión de 5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina (498,0 mg) obtenida en la etapa 11 del ejemplo 1 en DMF (8 ml) a temperatura ambiente. Tras disolver, se le añadió hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (350,1 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (261,2 mg).

25

30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,84-2,07 (2H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 3,88-4,02 (1H, m), 4,27-4,43 (2H, m), 6,07 (2H, brs), 6,48 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 10,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 10,7 Hz), 8,13 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,2 Hz).

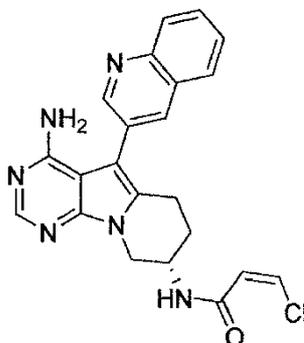
ESI-MS m/z 419, 421 (MH<sup>+</sup>).

35

## Ejemplo 6

(S,Z)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida (Compuesto I-6)

[Quím. 30]



- 5 De acuerdo con el ejemplo 5, excepto que se usó ácido *cis*-3-cloroacrílico en lugar del ácido *trans*-3-cloroacrílico usado en el ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (93 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82-1,96 (1H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 3,85-3,97 (1H, m), 4,27-4,41 (2H, m), 6,05 (2H, brs), 6,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 11,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 11,4 Hz), 8,13 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz).

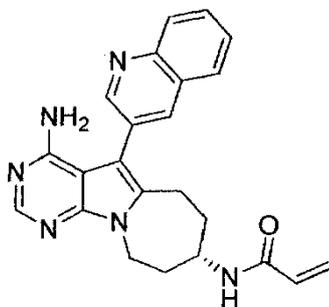
ESI-MS m/z 419, 421 (MH<sup>+</sup>).

### 15 Ejemplo 7

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-pirrido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-yl)acrilamida  
(Compuesto I-7)

20

[Quím. 31]



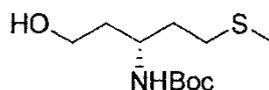
25 (Etapa 1)

25

Síntesis de (R)-(1-hidroxi-5-(metiltio)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 32]

30



35

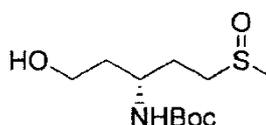
Se añadieron *N*-metilmorfolina (3,63 ml) y clorofornato de etilo (3,01 ml) a una disolución de ácido (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(metiltio)pentanoico (7,92 g) en THF (79,2 ml) a -10°C. Tras agitar a -10°C durante 15 minutos, la materia insoluble generada se separó por filtración. Una disolución acuosa de borohidruro de sodio (1,55 g) (15 ml) se añadió al filtrado a -10°C, y la mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora. Se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le

añadió acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 0,5 N de hidrogenosulfato de potasio, agua, una disolución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, amarilla clara (7,18 g).

(Etapa 2)

10 Síntesis de ((3R)-1-hidroxi-5-(metilsulfinil)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 33]

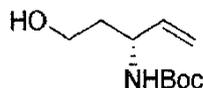


15 Una suspensión de peryodato de sodio (7,0 g) en agua (32 ml) se añadió a una disolución de (*R*)-(1-hidroxi-5-(metiltilio)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (8,16 g) obtenido en la etapa 1 en metanol (98 ml) a una temperatura de 10°C o menor, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia insoluble generada se separó por filtración, y el filtrado se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una disolución saturada de cloruro de sodio, seguido de extracción con cloroformo durante 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (9,38 g).

(Etapa 3)

25 Síntesis de (*R*)-(5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 34]

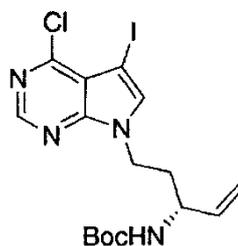


30 Se añadió acetato de sodio (13,45 g) a una disolución de ((3R)-1-hidroxi-5-(metilsulfinil)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (9,38 g) obtenido en la etapa 2 en 1,2-diclorobenceno (140 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 166°C durante 18 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, la materia insoluble se separó por filtración, y el 1,2-diclorobenceno se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, agua, y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 2,50 g como una sustancia oleosa, amarilla clara.

(Etapa 4)

45 Síntesis de (*R*)-(5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 35]



5 Se añadió trifetilfosfina (3,25 g) a y se disolvió en una disolución de (*R*)-(5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo (2,5 g) obtenido en la etapa 3 y 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,31 g) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 1 en DME (23 ml) con enfriamiento con hielo. Después, se le añadió gradualmente azodicarboxilato de diisopropilo (2,44 ml). La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo

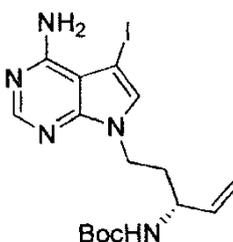
10 resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3,49 g).

15 ESI-MS m/z 463, 465 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 5)

20 Síntesis de (*R*)-(5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 36]



25 Se añadió amoníaco acuoso al 28% (17,5 ml) a una disolución de (*R*)-(5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,49 g) obtenido en la etapa 4 en DME (17,5 ml), y la mezcla se agitó en un autoclave a una temperatura interna de 105°C durante 8 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se le añadió agua (70 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se recogió

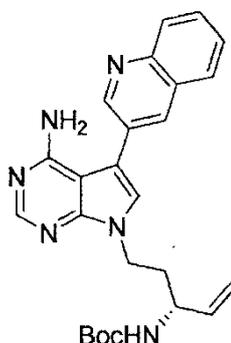
30 mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3,20 g).

ESI-MS m/z 444 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 6)

35 Síntesis de (*R*)-(5-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 37]



5 Una mezcla de (*R*)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,2 g) obtenido en la etapa 5, ácido 3-quinolinborónico (1,37 g), carbonato de sodio (843 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (250 mg), DME (32 ml) y agua (32 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

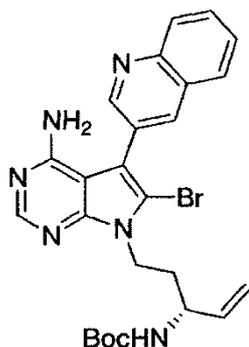
10 Tras separar mediante filtración la materia insoluble, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido naranja claro (3,21 g).

15 ESI-MS  $m/z$  445 ( $MH^+$ ).

(Etapa 7)

20 Síntesis de (*R*)-5-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 38]



25 Una disolución de *N*-bromosuccinimida (1,35 g) en THF (23 ml) se añadió a una disolución de (*R*)-5-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,21 g) obtenido en la etapa 6 en THF (26 ml) con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. La mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Tras añadir una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 5%, la mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (3,15 g).

30

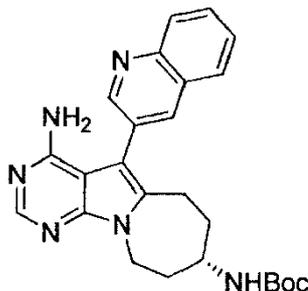
35 ESI-MS  $m/z$  523, 525 ( $MH^+$ ).

(Etapa 8)

Síntesis de (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirrido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo

5

[Quím. 39]



10 Se añadió (*R*)-(5-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo (994 mg) obtenido en la etapa 7 a una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en THF 0,5 M (22,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se le añadió cuidadosamente una disolución acuosa 4N de hidróxido de sodio (5,7 ml). Tras purgar con nitrógeno, la mezcla se calentó para que tuviera una temperatura interna de 55°C. Se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (275 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 66°C durante 15 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó, y se le añadieron tolueno (7,7 ml) y una disolución acuosa de cloruro de amonio al 20% (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución salina al 20%, y se le añadió gel de sílice SH (producido por Fuji Silysia, 1 g). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 68°C durante 1 hora, y se le añadió gel de sílice SH (producido por Fuji Silysia, 1 g). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 68°C durante 1 hora. Tras enfriar, el gel de sílice se separó por filtración, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (439 mg).

25 ESI-MS  $m/z$  445 ( $MH^+$ ).

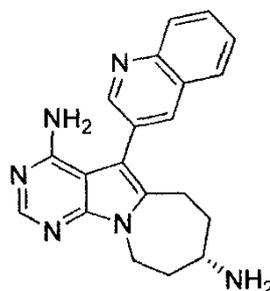
25

(Etapa 9)

Síntesis de (S)-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirrido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-4,8-diamina

30

[Quím. 40]



35 Se añadió ácido clorhídrico 5 N (1 ml) a una disolución de (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirrido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (436 mg) obtenido en la etapa 8 en etanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (320 mg).

40

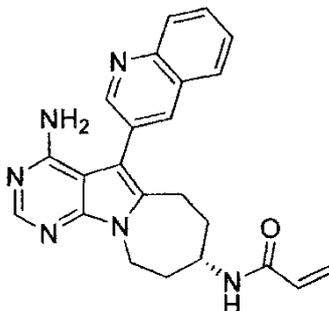
ESI-MS  $m/z$  345 ( $MH^+$ ).

(Etapa 10)

Síntesis de (S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida

5

[Quím. 41]



10 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,192 ml) y una disolución de cloruro de acrilóilo (83,3 mg) en acetonitrilo (0,83 ml) a una disolución en acetonitrilo (1,6 ml)-agua (1,6 ml) de la (S)-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-4,8-diamina (317 mg) obtenida en la etapa 9 con enfriamiento con hielo. Tras agitarla a la misma temperatura durante 15 minutos, la mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (226 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,37-1,56 (2H, m), 1,98-2,20 (2H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 3,96-4,18 (2H, m), 4,78-4,90 (1H, m), 5,58 (1H, dd, J = 10,0, 2,2 Hz), 5,93 (2H, brs), 6,19 (1H, dd, J = 17,1, 2,2 Hz), 6,21 (1H, dd, J = 17,1, 10,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,01-8,09 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz).

25 ESI-MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

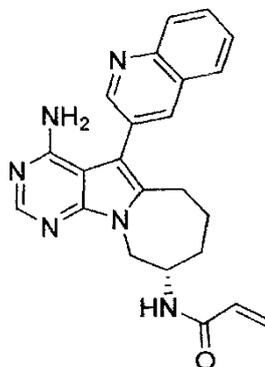
25

**Ejemplo 8**

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida

30

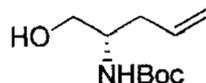
[Quím. 42]

(Etapa 1)

35

Síntesis de (S)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 43]

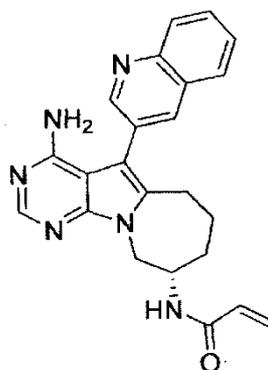


- 5 Se añadieron *N*-metilmorfolina (15,25 ml) y clorofornato de etilo (12,60 ml) a una disolución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (25,0 g) en THF (250 ml) a -15°C. Tras agitar la mezcla a -15°C durante 15 minutos, la materia insoluble generada se separó por filtración. Una disolución de borohidruro de sodio (3,23 g) en agua (32 ml) se añadió al filtrado a -15°C, y la mezcla se agitó a -15°C durante 1 hora. Se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 10 Se le añadió acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 0,5 N de hidrogenosulfato de potasio, con agua, con una disolución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio, y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó entonces mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, amarilla clara (11,93 g).

(Etapa 2)

- 20 Síntesis de (S)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida

[Quím. 44]

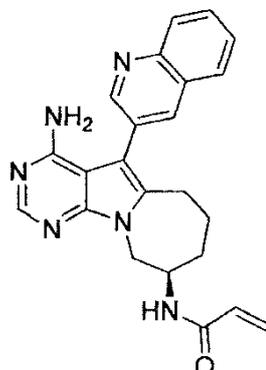


- 25 De acuerdo con las Etapas 4 a 10 del ejemplo 7, excepto que se usó (S)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 en lugar del (R)-(5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 4 del ejemplo 7, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco lechoso (400,0 mg).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,57-1,65 (1H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,21-4,26 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 10,0, 2,4 Hz), 5,93 (1H, brs), 6,12 (1H, dd, J = 17,1, 2,4 Hz), 6,25 (1H, dd, J = 17,1, 10,0 Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 8,07 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,2 Hz).
- 35 ESI-MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9**

- 40 (R)-*N*-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida (Compuesto I-9)

[Quím. 45]

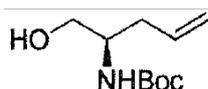


## 5 (Etapa 1)

Síntesis de (R)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo

[Quím. 46]

10



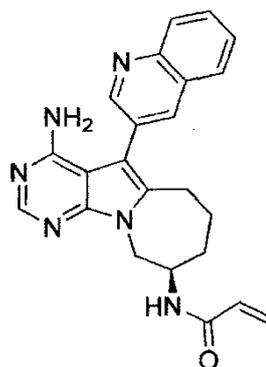
De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 8, excepto que se usó ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico en lugar del ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico usado en la etapa 1 del ejemplo 8, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia oleosa, amarilla clara.

15

## (Etapa 2)

20 Síntesis de (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-pirrimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida

[Quím. 47]



25

De acuerdo con las Etapas 4 a 10 del ejemplo 7, excepto que se usó (R)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 en lugar del (R)-(5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo usado en la etapa 4 del ejemplo 7, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco lechoso (115,5 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,57-1,65 (1H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,21-4,26 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 10,0, 2,4 Hz), 5,93 (1H, brs), 6,12 (1H, dd, J = 17,1, 2,4 Hz), 6,25 (1H, dd, J = 17,1, 10,0 Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 8,07 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,2 Hz).

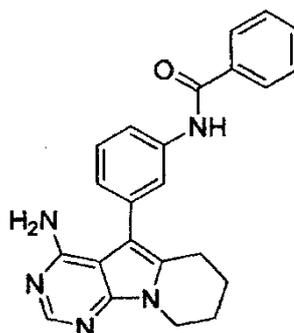
35 ESI-MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 1 Comparativo**

Síntesis de *N*-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirrido[5,4-b]indolizin-5-il)fenil)benzamida

5

[Quím. 48]



10 La síntesis se llevó a cabo según el método descrito en el documento WO2006/102079.

ESI-MS *m/z* 384 (MH<sup>+</sup>).

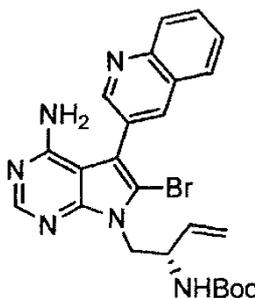
15 A continuación se explican los métodos para sintetizar los intermedios de producción de los compuestos de la presente invención. Los métodos no están limitados a ellos.

**Ejemplo 1 de referencia**

(*S*)-(1-(4-Amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

20

[Quím. 49]

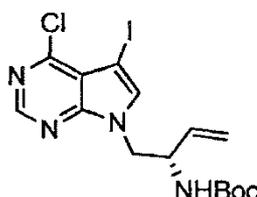


25 (Etapla 1)

Síntesis de (*S*)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

30

[Quím. 50]



Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2,44 ml) a una disolución de trifenilfosfina (13,1 g) en

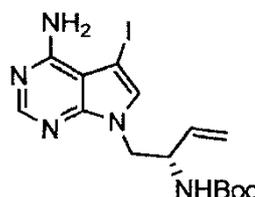
tetrahidrofurano (70 ml), con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora, y después se le añadió lentamente una disolución de (S)-(1-hidroxi-but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7,0 g) sintetizado según el método descrito en la bibliografía no de patente Org. Lett., 2005, vol. 7, No. 5, p. 847-849 y 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,97 g) en tetrahidrofurano (35 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (20,84 g) como una sustancia oleosa, amarilla clara.

ESI-MS m/z 448,450 (MH+).

(Etapa 2)

Síntesis de (S)-(1-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 51]



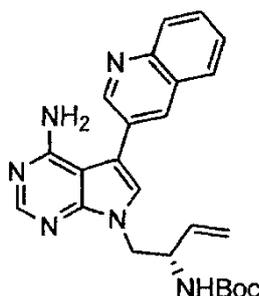
Una disolución metanólica de amoníaco 8 N (89,4 ml) se añadió al (S)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (20,84 g) obtenido en la etapa 1, y la mezcla se agitó en un autoclave a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Después de que el residuo resultante se diluyó con una pequeña cantidad de metanol, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con metanol frío (11 ml), y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,28 g) como un sólido blanco lechoso.

ESI-MS m/z 430 (MH+).

(Etapa 3)

Síntesis de (S)-(1-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 52]



Una mezcla de (S)-(1-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (8,26 g) obtenido en la etapa 2, ácido 3-quinolinborónico (4,99 g), carbonato de cesio (12,54 g), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (785,6 mg), DME (66 ml), y agua (33 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo entonces dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (8,0 g) como un sólido naranja claro.

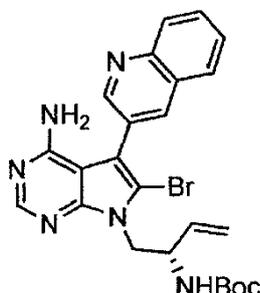
ESI-MS m/z 431 (MH+).

(Etapa 4)

Síntesis de (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo

5

[Quím. 53]



- 10 Se añadió *N*-bromosuccinimida (3,63 g) a una disolución de (S)-(1-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (7,98 g) obtenido en la etapa 3 en DMF (64 ml) a -15°C, y la mezcla se agitó a -15°C durante 1 hora. Se añadieron una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó dos veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (6,30 g) como un sólido marrón claro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (9H, s), 4,35-4,39 (1H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 4,92 (1H, brs), 5,26 (2H, d, J = 10,5 Hz), 5,33-5,39 (1H, m), 5,92 (1H, ddd, J = 17,2, 10,6, 5,4 Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,35 (1H, s), 9,07 (1H, d, J = 2,2 Hz).

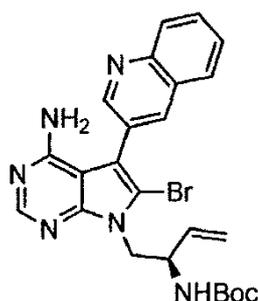
20

ESI-MS m/z 509,511 (MH<sup>+</sup>).**Ejemplo 2 de referencia**

25

(R)-(1-(4-Amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 54]

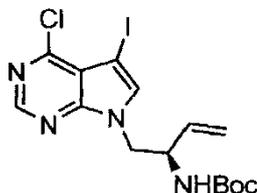


30

(Etapa 1)Síntesis de (R)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo

35

[Quím. 55]



5 De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó (*R*)-(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (8,74 g) en lugar del (*S*)-(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (11,05 g) se obtuvo como un sólido blanco.

ESI-MS  $m/z$  448,450 (MH<sup>+</sup>).

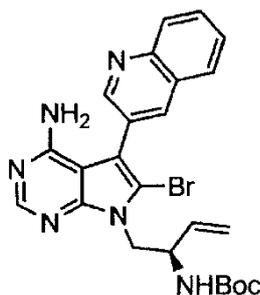
10

(Etapa 2)

Síntesis de (*R*)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

15

[Quím. 56]



20 De acuerdo con las Etapas 2 a 4 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó el (*R*)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7,88 g) obtenido en la etapa 1 en lugar del (*S*)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 2 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (6,80 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,26 (9H, s), 4,35-4,39 (1H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 4,92 (1H, brs), 5,26 (2H, d, J = 10,5 Hz), 5,33-5,39 (1H, m), 5,92 (1H, ddd, J = 17,2, 10,6, 5,4 Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,7Hz), 8,35 (1H, s), 9,07 (1H, d, J = 2,2Hz).

ESI-MS  $m/z$  509,511 (MH<sup>+</sup>).

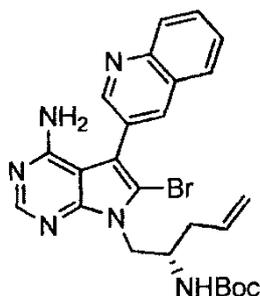
30

**Ejemplo 3 de referencia**

(*S*)-(1-(4-Amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

35

[Quím. 57]

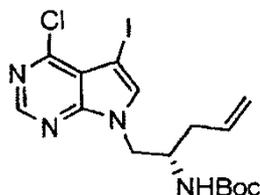


(Etapa 1)

Síntesis de (S)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

5

[Quím. 58]



10

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó (S)-(1-hidroxipenta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (11,93 g) en lugar del (S)-(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (4,96 g) se obtuvo como una sustancia oleosa, amarilla amarronada.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (9H, s), 2,18-2,35 (2H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,27-4,33 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,63-4,65 (1H, m), 5,14-5,19 (2H, m), 5,76-5,86 (1H, m), 7,42 (1H, brs), 8,62 (1H, s).

15

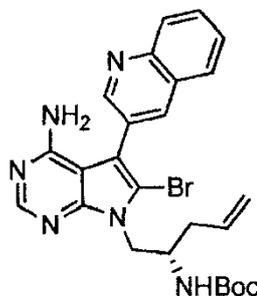
ESI-MS m/z 462,464 (MH<sup>+</sup>).

(Etapa 2)

20

Síntesis de (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 59]



25

De acuerdo con las Etapas 2 a 4 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó el (S)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,90 g) obtenido en la etapa 1 en lugar del (S)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 2 en el ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (3,67 g) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (9H, s), 2,39-2,42 (2H, m), 4,19-4,27 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 4,92 (2H, brs), 5,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,18-5,24 (2H, m), 5,86-5,96 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,34 (1H, s), 9,07 (1H, d, J = 2,0Hz).

35

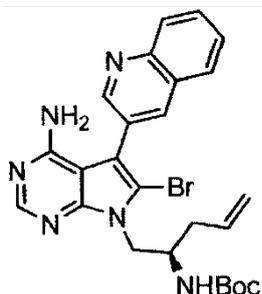
ESI-MS m/z 523,525 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4 de referencia**

40

(R)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

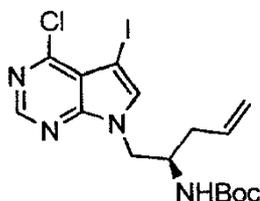
[Quím. 60]



## 5 (Etapa 1)

Síntesis de (*R*)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

10 [Quím. 61]



15 De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó (*R*)-(1-hidroxipenta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (856,4 mg) en lugar de (*S*)-(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (1,54 g) se obtuvo como un sólido blanco lechoso.

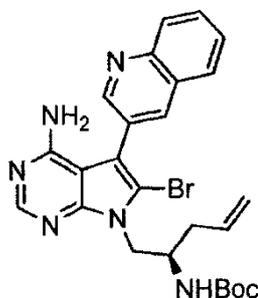
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (9H, s), 2,18-2,35 (2H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,27-4,33 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,63-4,65 (1H, m), 5,14-5,19 (2H, m), 5,76-5,86 (1H, m), 7,42 (1H, brs), 8,62 (1H, s).

20 ESI-MS m/z 462,464 (MH<sup>+</sup>).

## (Etapa 2)

25 Síntesis de (*R*)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Quím. 62]



30 De acuerdo con las Etapas 2 a 4 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó el (*R*)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (974,9 mg) obtenido en la etapa 1 en lugar del (*S*)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 2 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo como un sólido marrón claro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (9H, s), 2,39-2,42 (2H, m), 4,19-4,27 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 4,92 (2H, brs), 5,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,18-5,24 (2H, m), 5,86-5,96 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,90-

7,92 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,34 (1H, s), 9,07 (1H, d, J = 2,0Hz).

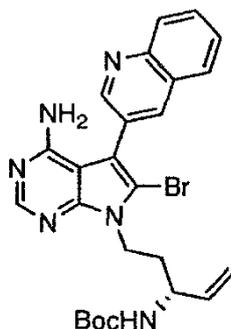
ESI-MS m/z 523,525 (MH+).

5 **Ejemplo 5 de referencia**

(R)-(5-(4-Amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-1-en-3-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 63]

10



(Etapa 1)

15 Síntesis de (R)-(5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-1-en-3-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 64]

20



De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó (S)-(5-hidroxipenta-1-en-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,5 g) en lugar del (S)-(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (3,49 g) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

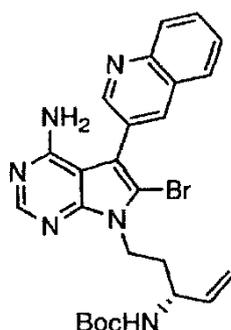
25 ESI-MS m/z 463,465 (MH+).

(Etapa 2)

30 Síntesis de (R)-(5-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-1-en-3-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 65]

35



De acuerdo con las etapas 2 a 4 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó el (R)-(5-(4-cloro-5-yodo-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)penta-1-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,21 g) obtenido en la etapa 1 en lugar del (S)-(1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 2 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (3,15 g) se obtuvo como un sólido marrón claro.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,02-2,21 (2H, m), 4,26-4,53 (3H, m), 4,90 (2H, brs), 5,07 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,15-5,23 (1H, m), 5,78 (1H, ddd, J = 17,2,12,4,5,2 Hz), 7,61-7,67 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,88-7,93 (1H, m), 8,17-8,21 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,35 (1H, s), 9,06 (1H, d, J = 2,2Hz).

ESI-MS m/z 523,525 (MH<sup>+</sup>).

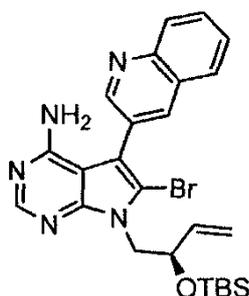
10

### Ejemplo 6 de referencia

(R)-6-Bromo-7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

15

[Quím. 66]

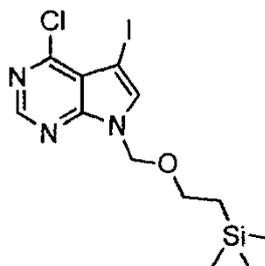


### (Etapa 1)

20

Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

[Quím. 67]



25

Una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20,0 g) en DMF (50 ml) se añadió lentamente a una disolución de hidruro de sodio (3,4 g) en DMF (190 ml), con enfriamiento con hielo. Después, se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (13,3 ml), y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió más cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,3 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (600 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico, seguido de disolución con acetato de etilo de nuevo. La materia insoluble se separó entonces por filtración. El disolvente del filtrado se separó por destilación a presión reducida. Se añadió heptano al residuo resultante para recoger el precipitado mediante filtración. El precipitado se lavó con heptano, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (21,2 g) como un sólido blanco.

30

35

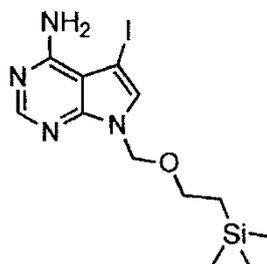
ESI-MS m/z 409,411 (MH<sup>+</sup>).

40

### (Etapa 2)

Síntesis de 5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

[Quím. 68]



5 Una disolución metanólica de amoníaco 8 N (120 ml) se añadió a la 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (20,0 g) obtenida en la etapa 1, y la mezcla se agitó en un reactor de microondas a 120°C durante 1 hora. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (65 ml) y agua (185 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,2 g) como un sólido blanco.

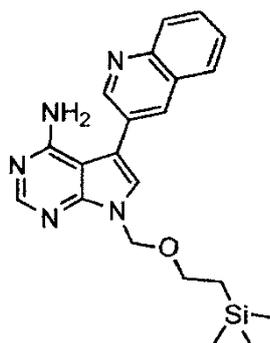
10

ESI-MS m/z 391 (MH+).

(Etapa 3)

15 Síntesis de 5-(quinolin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

[Quím. 69]



20

Una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (38 ml) se añadió a una disolución de 5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (15,0 g) obtenida en la etapa 2, ácido 3-quinolinborónico (8,6 g), y tetraquis trifenil fosfina paladio(0) (2,2 g) en DME (270 ml), y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió, se le añadió agua (300 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, después se lavó con agua y con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo) para obtener el compuesto del título (10,17 g) como un sólido amarillo claro.

25

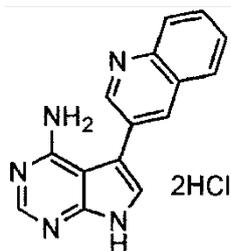
ESI-MS m/z 392 (MH+).

30

(Etapa 4)

Síntesis de hidrocloreuro de 5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

[Quím. 70]



5 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a 90°C a una disolución de 5-(quinolin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (10,0 g) obtenida en la etapa 3 en etanol (200 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos. A continuación, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 75 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfrió, se le añadió etanol (100 ml), y se agitó a 95°C durante 90 minutos. A continuación, se añadieron etanol (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 días. Después de que la mezcla de reacción se enfrió, se le añadió acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió entonces mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,4 g) como un sólido amarillo.

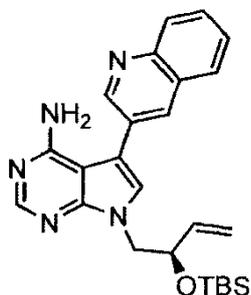
15 ESI-MS m/z 335 (MH+).

(Etapa 5)

Síntesis de (R)-7-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

20

[Quím. 71]



25 Se añadieron carbonato de potasio (4,0 g) y (R)-4-metilbencenosulfonato de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-ilo (1,43 g) a una disolución de hidrocloreuro de 5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,22 g) obtenida en la etapa 4 en DMF (12,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió, se le añadió agua (49 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,31 g) como un sólido amarillo claro.

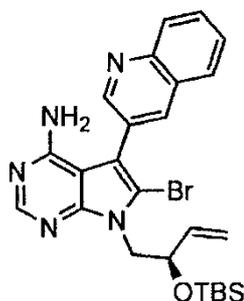
35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,32 (3H, s), -0,11 (3H, s), 0,80 (9H, s), 4,06 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 13,9, 3,2 Hz), 4,59-4,64 (1H, m), 5,06 (2H, brs), 5,22 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,40 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,89-5,97 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,61-7,65 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,40 (1H, s), 9,10 (1H, d, J = 2,0 Hz).

ESI-MS m/z 446 (MH+).

40 (Etapa 6)

Síntesis de (R)-6-bromo-7-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

[Quím. 72]



5 De acuerdo con la etapa 4 del ejemplo 1 de referencia, excepto que se usó la (*R*)-7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,30 g) obtenida en la etapa 5 en lugar de (*S*)-(1-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo en la etapa 4 del ejemplo 1 de referencia, el compuesto del título (1,44 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,34 (3H, s), -0,12 (3H, s), 0,75 (9H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 4,74-4,79 (1H, dm), 4,91 (2H, brs), 5,21-5,24 (1H, m), 5,36-5,41 (1H, m), 5,92-6,01 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, s), 9,06 (1H, d, J = 2,2 Hz).

ESI-MS m/z 524,526 (MH<sup>+</sup>).

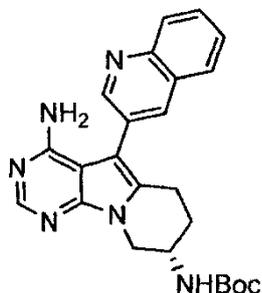
15

### Ejemplo 10

(*S*)-(4-Amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *tert*-butilo

20

[Quím. 73]



25 Una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en tetrahidrofurano (141,3 ml) se añadió a una disolución de (*S*)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6,0 g) obtenido en el ejemplo 1 de referencia en tetrahidrofurano (42 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió lentamente una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (84,8 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se desgasificó a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se le añadió (tetraaquitrifenilfosfina)paladio(0) (1,70 g), y la mezcla se agitó a 66°C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió, la capa orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio al 20% (60 ml). Después se añadió gel de sílice SH (6,0 g) a la capa orgánica, y el resultante se agitó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas, y después se filtró. Se añadió gel de sílice SH (producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.) (6,0 g) al filtrado de nuevo, y el resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 14 horas, y después se filtró. El disolvente se separó por destilación del filtrado a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (4,46 g) (rendimiento: 88%) como un sólido amarillo claro.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 1,91-2,00 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 4,00 (1H, dd, J = 12,7, 7,1 Hz), 4,32 (1H, brs), 4,55 (1H, dd, J = 12,7, 4,6 Hz), 4,81-4,83 (1H, m), 4,90 (2H, brs), 7,61-7,65 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,33 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 2,2 Hz) - ESI-MS m/z 431 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11**

Se añadió dímero de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,431 g) a una disolución del (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,3 g) obtenido en el ejemplo 1 de referencia en tetrahidrofurano (4,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió lentamente una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (2,12 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se desgasificó a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió (tetraquitrifenilfosfina)paladio(0) (0,136 g) a la mezcla resultante, y se agitó a 64°C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de que la materia insoluble resultante en esta etapa se eliminó mediante filtración, la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (203 mg) (rendimiento: 80%) como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 12**

Se añadió dímero de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (431 mg) a una disolución de (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg) obtenido en el ejemplo 1 de referencia en 1,2-dimetoxietano (4,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 48°C durante 40 minutos. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió lentamente una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (2,1 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se desgasificó a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se le añadió (tetraquitrifenilfosfina)paladio(0) (136 mg), y se agitó a 79°C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La materia insoluble resultante en esta etapa se eliminó mediante filtración, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (0,190 g) (rendimiento: 75%) como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 13**

De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó una disolución acuosa 4 N de hidróxido de litio (1,8 ml) en lugar de la disolución acuosa de hidróxido de sodio usada en el ejemplo 10, se obtuvo (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (224 mg) (rendimiento: 88%) como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 14**

De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó una disolución acuosa 4 N de hidróxido de potasio (1,8 ml) en lugar de la disolución acuosa de hidróxido de sodio usada en el ejemplo 10, se obtuvo (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (198 mg) (rendimiento: 78%) como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 15**

De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó una disolución acuosa 4 N de hidróxido de cesio (1,8 ml) en lugar de la disolución acuosa de hidróxido de sodio usada en el Ejemplo 10, se obtuvo (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (202 mg) (rendimiento: 80%) como un sólido amarillo claro.

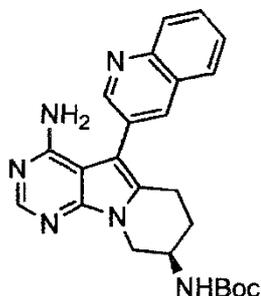
**Ejemplo 16**

De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (34 mg) y trifenilfosfina (39 mg) en lugar del (tetraquitrifenilfosfina)paladio(0) usado en el ejemplo 10, se obtuvo (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (194 mg) (rendimiento: 76%) como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 17**

(R)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 74]



5 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó el (R)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6,70 g) obtenido en el ejemplo 2 de referencia en lugar del (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo obtenido en el ejemplo 10, se obtuvo (R)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *terc*-butilo (4,76 g) (rendimiento: 84%) como un sólido amarillo claro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 1,91-2,00 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 4,00 (1H, dd, J = 12,7, 7,1 Hz), 4,32 (1H, brs), 4,55 (1H, dd, J = 12,7, 4,6 Hz), 4,81-4,83 (1H, m), 4,90 (2H, brs), 7,61-7,65 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16-8,18(2H, m), 8,33 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 2,2 Hz).

15 ESI-MS m/z 431 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 18

20 (S)-(4-Amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirroló[1,2-a]azepin-9-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 75]



25 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó el (S)- (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g) obtenido en el ejemplo 8 de referencia en lugar del (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo obtenido en el ejemplo 10, el compuesto del título (1,56 g) (rendimiento: 92%) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

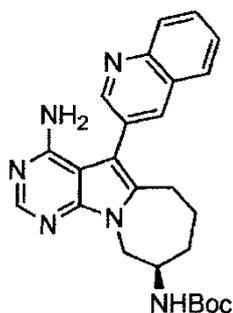
30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 1,77-1,89 (2H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 2,86-3,00 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 4,24-4,40 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,84 (3H, brs), 7,62-7,66 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 7,89-7,91 (1H, m), 8,18-8,20 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 1,5 Hz).

35 ESI-MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 19

40 (R)-(4-Amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirroló[1,2-a]azepin-9-il)carbamato de *terc*-butilo

[Quím. 76]



5 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó el (R)-1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)penta-4-en-2-yl carbamato de *tert*-butilo (690 mg) obtenido en el ejemplo 9 de referencia en lugar del (S)-1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)but-3-en-2-yl carbamato de *tert*-butilo obtenido en el ejemplo 10, el compuesto del título (429 mg) (rendimiento: 73%) se obtuvo como un sólido amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 1,77-1,89 (2H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 2,86-3,00 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 4,24-4,40 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,84 (3H, brs), 7,62-7,66 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 7,89-7,91 (1H, m), 8,18-8,20 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 1,5 Hz).

ESI-MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

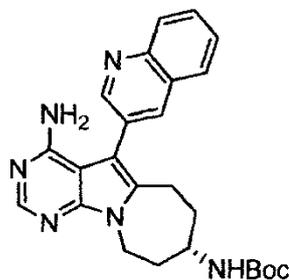
15

**Ejemplo 20**

(S)-4-Amino-5-(quinolin-3-yl)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il) carbamato de *tert*-butilo

20

[Quím. 77]



25 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó el (R)-5-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)penta-1-en-3-yl carbamato de *tert*-butilo (994 mg) obtenido en el ejemplo 10 de referencia en lugar del (S)-1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)but-3-en-2-yl carbamato de *tert*-butilo obtenido en el ejemplo 10, el compuesto del título (439 mg) (rendimiento: 52%) se obtuvo como un sólido amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,18-2,28 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,65-2,77 (1H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,80-3,97 (2H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 4,80 (2H, brs), 4,97-5,11 (1H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 7,76-7,81 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,15-8,20 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,97 (1H, d, J = 2,2 Hz).

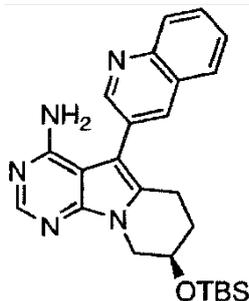
ESI-MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

35

**Ejemplo 21**

(R)-8-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-amina

[Quím. 78]



5 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó la (R)-6-bromo-7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,0 g) obtenida en el ejemplo 11 de referencia en lugar del (S)-(1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo obtenido en el ejemplo 10, se obtuvo (*R*)-8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-amina (546 mg) (rendimiento: 64%).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,14 (3H, s), 0,15 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,97-2,02 (2H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,28-4,33 (1H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 4,95 (2H, brs), 7,61-7,65 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,88-7,90 (1H, m), 8,16-8,18 (2H, m), 8,35 (1H, s), 9,04 (1H, d, J = 2,0 Hz).

15 ESI-MS m/z 446 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 7 de referencia

20 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (32 mg) en lugar del (tetraquistrifenilfosfina)paladio(0) usado en el ejemplo 10, se obtuvo (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (21 mg) (rendimiento: 25%) como un sólido amarillo claro.

#### Ejemplo 8 de referencia

25 De acuerdo con el ejemplo 10, excepto que se usaron carbonato de cesio (2,3 g) y agua (1,8 ml) en lugar de la disolución acuosa de hidróxido de sodio obtenida en el ejemplo 10, se obtuvo (S)-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (88 mg) (rendimiento: 35%) como un sólido amarillo claro.

30 **Ejemplos de ensayo**

Los compuestos de la presente invención se ensayaron mediante los siguientes métodos.

#### 35 Ejemplo 1 de ensayo

Medición de la actividad inhibidora para diversas cinasas de EGFR (in vitro)

##### 1) Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R)

40 Se midieron las actividades inhibidoras de los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 para cinasa de EGFR (T790M/L858R).

45 Los materiales fueron los siguientes. El péptido de sustrato fue un péptido biotinilado (biotina-EEPLYWSFPAKKK) sintetizado mediante referencia a la secuencia de aminoácidos de FL-péptido 22 (un reactivo para serie LabChip (marca registrada); Caliper Life Sciences, Inc.). El EGFR (T790M/L858R) es una proteína EGFR (T790M/L858R) humana recombinante purificada adquirida de Carna Biosciences, Inc.

50 El método de medida fue como sigue. Los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 se disolvieron cada uno en dimetil sulfóxido (DMSO), y después cada uno se diluyó en serie con DMSO. Posteriormente, la proteína EGFR (T790M/L858R), péptido de sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), cloruro de manganeso (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 1 μM), y la disolución diluida en DMSO de cada compuesto (concentración final de DMSO: 2,5%) se añadieron a un amortiguador de reacción de cinasa (Carna Biosciences, Inc.), y la mezcla se incubó a 25°C durante 120 minutos para la reacción de cinasa. Se añadió le EDTA hasta una concentración final de 24 mM para terminar de ese modo la reacción. Entonces, se añadió una disolución de detección que contiene anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con europio (Eu) PT66

(PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, la intensidad de fluorescencia bajo la luz de excitación con una longitud de onda de 337 nm se midió mediante un PHERAstar FS (BMG LABTECH) a dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. El nivel de fosforilación de cada muestra de ensayo se calculó a partir de la relación de intensidad de fluorescencia de las dos longitudes de onda en control de DMSO y en la muestra de ensayo, y la concentración del compuesto en cuya fosforilación se inhibió en un 50% se determinó como el valor de IC<sub>50</sub> (nM) de cada compuesto.

2) Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (d746-750/T790M)

Se midieron las actividades inhibidoras de los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 para cinasa de EGFR (d746-750/T790M).

Los materiales fueron los siguientes. El EGFR (d746-750/T790M) es una proteína EGFR (d746-750/T790M) humana recombinante purificada adquirida de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue 1,5 µM. En cuanto a otras condiciones, se utilizaron los mismos materiales y métodos como aquellos utilizados en la medida de actividad inhibidora de cinasa EGFR (T790M/L858R) para determinar el valor de IC<sub>50</sub> (nM) de cada compuesto.

3) Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (L858R)

Se midieron las actividades inhibidoras de los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 para cinasa de EGFR (L858R).

Los materiales fueron los siguientes. El EGFR (L858R) es una proteína EGFR (L858R) humana recombinante purificada adquirida de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue de 4 µM. En cuanto a otras condiciones, se utilizaron los mismos materiales y métodos como aquellos utilizados en la medida de actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R) para determinar el valor de IC<sub>50</sub> (nM) de cada compuesto.

4) Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (d746-750)

Se midieron Las actividades inhibidoras de los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 para la actividad de cinasa EGFR (d746-750).

Los materiales fueron los siguientes. El EGFR (d746-750) es una proteína EGFR (d746-750) humana recombinante purificada adquirida de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue de 5 µM. El tiempo de incubación para la reacción de cinasa fue 90 minutos. En cuanto a otras condiciones, se utilizaron los mismos materiales y métodos como aquellos utilizados en la medida de actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R) para determinar el valor de IC<sub>50</sub> (nM) de cada compuesto.

5) EGFR (WT)

Se midieron las actividades inhibidoras de los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 en la cinasa de EGFR (WT).

Los materiales fueron los siguientes. Como el EGFR (WT), el dominio citoplásmico de EGFR (WT) humano en el cual una etiqueta FLAG se fusionó al término N se expresó en un sistema de expresión de baculovirus utilizando células Sf9 de insecto, y se purificó con agarosa de anticuerpo anti-FLAG (Sigma-Aldrich). La concentración final del péptido de sustrato fue 500 nM, y la concentración final de ATP fue de 4,7 µM. En cuanto a otras condiciones, se utilizaron los mismos materiales y métodos como aquellos utilizados en la medida de actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R) para determinar el valor de IC<sub>50</sub> (nM) de cada compuesto.

La Tabla 1 muestra los resultados.

Se confirmó que los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8 e I-9 mostraron actividades inhibidoras potentes no solo para EGFR (L858R) y EGFR (d746-750), sino también para EGFR (T790M/L858R) y EGFR (d746-750/T790M). También se confirmó que sus actividades inhibidoras para EGFR (WT) fueron menores que aquellas para las proteínas EGFR mutantes anteriores.

Por el contrario, se confirmó que N-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirimida[5,4-b]indolizin-5-il)fenil)benzamida (PTL 1), que es un compuesto que tiene una estructura similar a la del compuesto de la presente invención, casi no tiene actividad inhibidora de estas cinasas de EGFR.

Tabla 1

Tipo de EGFR	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750/T790M)	EGFR (L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
Compuesto					
I-1	5,3	2,8	14	13	170
I-2	0,3	0,2	0,4	0,4	4,3
I-3	1,3	0,6	1,3	1	18
I-4	6,7	4,1	12	10	120
I-5	0,4	0,3	0,7	0,5	5,9
I-6	1,2	1,2	2,9	3,6	41
I-7	1,4	0,5	2,9	1,8	33
I-8	18	13	41	20	490
I-9	160	82	350	270	3600
Ej. 1 Comp.	>5000	>5000	>5000	1500	>5000

**Ejemplo 2 de ensayo: Medición de la actividad inhibidora del crecimiento para líneas celulares que expresan EGFR mutante y tipo salvaje (*in vitro*)**

5 1) Una línea celular de adenocarcinoma de pulmón NCI-H1975 que expresa EGFR (T790M/L858R), 2) una línea celular de adenocarcinoma de pulmón HCC827 que expresa EGFR (d746-750), y 3) una línea celular de carcinoma epidérmico humano A431 que expresa EGFR (WT) se suspendieron cada una en el medio recomendado por ATCC. La suspensión de célula se sembró en cada pocillo de una microplaca plana de 384 pocillos o placa plana de 96 pocillos, y se cultivó en una incubadora que contiene 5% de gas de dióxido de carbono a 37°C durante un día. el compuesto de la presente invención y el compuesto de referencia se disolvieron en DMSO, y entonces la disolución de DMSO de cada compuesto de ensayo se diluyó con DMSO hasta una concentración 200 veces superior a la concentración final. La disolución diluida en DMSO del compuesto de ensayo se diluyó con el medio utilizado para suspender cada línea celular, y la disolución diluida se añadió a cada pocillo de la placa de cultivo celular para que la concentración final de DMSO fuera 0,5%. Después, las células se cultivaron en una incubadora que contiene 5% de gas de dióxido de carbono a 37°C durante tres días. El número de células se midió en el momento de iniciar y terminar el cultivo mediante el uso de un ensayo CellTiter-Glo (producido por Promega) de acuerdo con un protocolo recomendado por Promega. La tasa de inhibición de crecimiento celular se calculó mediante la siguiente fórmula, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo a la cual se inhibió el crecimiento celular en un 50% (GI<sub>50</sub> (nM)).

Tasa de inhibición del crecimiento (%) =  $(C-T)/(C-C_0) \times 100$

25 T: Intensidad de luminiscencia del pocillo al que se añadió el compuesto de ensayo

C: Intensidad de luminiscencia del pocillo al que no se añadió el compuesto de ensayo

30 C<sub>0</sub>: Intensidad de luminiscencia del pocillo medida antes de la adición del compuesto de ensayo

La Tabla 2 muestra los resultados.

35 Se confirmó que los compuestos I-2 e I-3 mostraban actividades inhibidoras del crecimiento potentes no solo para células que expresan EGFR (d746-750), sino también para células que expresan EGFR (T790M/L858R). También se confirmó que los compuestos I-2 e I-3 mostraron actividades inhibidoras del crecimiento más débiles para las células que expresan EGFR (WT) que para las células anteriores que expresan EGFRs mutantes.

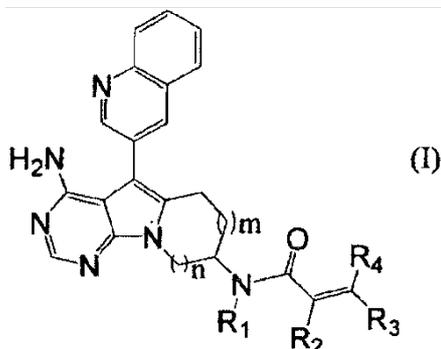
Tabla 2

Tipo de EGFR, nombre de célula	Ejemplo 2 de ensayo		
	1) EGFR (T790M/L858R) NCI-H1975	2) EGFR (d746-750) HCC827	3) EGFR (WT) A431
Compuesto			
I-2	27	5	590
I-3	86	10	1800

40

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I) siguiente



- 5 o sal del mismo,  
 en el que m es 1 o 2;  
 10 n es 1 o 2;  
 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 15 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo representado por la fórmula (a):  
 -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) (a)  
 20 en la que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden formar un grupo heterocicloalquilo que presenta un anillo de 4 a 6 miembros, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo.
2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que  
 25 m es 1 o 2;  
 n es 1 o 2;  
 30 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo representado por la fórmula (a):  
 35 -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) (a)  
 en la que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que  
 40 m es 1 o 2;  
 n es 1 o 2;  
 45 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o grupo metilo; y  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un grupo dimetilamino metilo.
- 50 4. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que m y n son (m,n) = (1,1), (1,2), o (2,1).  
 5. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo de compuestos siguientes:

- 5 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida,  
 (S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida,  
 N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida,  
 10 (E)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-4-(dimetilamino)-2-butenamida,  
 (S,E)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida,  
 (S,Z)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-3-cloroacrilamida,  
 15 (S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida,  
 (S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida, y  
 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilamida.
- 20 6. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como un inhibidor de EGFR.
7. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 25 8. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como un agente antitumoral.
- 30 9. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización en el tratamiento o la prevención del cáncer.