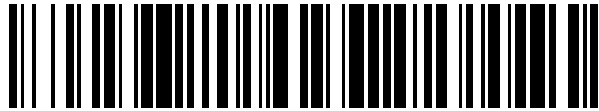


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 515**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 487/20 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2011 PCT/US2011/057749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12061156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2011 E 11838545 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2632467**

54 Título: **Inhibidores de CDK**

30 Prioridad:

25.10.2010 US 406498 P

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

30.11.2016

73 Titular/es:

**G1 THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
79 T.W. Alexander Drive, 4401 Research
Commons, Suite 105
Research Triangle Park, NC 27709, US**

72 Inventor/es:

**TAVARES, FRANCIS, X. y
STRUM, JAY C.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 592 515 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).

Inhibidores de CDK**Descripción****5 Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos útiles para inhibir la quinasa dependiente de ciclina ("CDK").

10 Antecedentes

El cáncer sigue siendo un reto para la medicina moderna. A nivel básico, el cáncer se produce cuando existe una división celular incontrolable. La división celular incontrolable es un efecto de un fallo en el ciclo vital natural de las células. CDK es una familia de quinasas implicadas en el ciclo vital celular. La actividad anormalmente alta de CDK es una característica de varios tipos de cáncer. Existen proteínas inhibidoras de CDK naturales y la actividad anormalmente alta de CDK puede deberse a un mal funcionamiento de los inhibidores de CDK naturales o a una sobreabundancia de CDK. Se conocen en la técnica inhibidores de CDK, pero sigue existiendo la necesidad de inhibidores de CDK adicionales.

20 Resumen

La invención se refiere a compuestos tal como se definen en las reivindicaciones, en los que R, R¹, R², X e y son como se define en el presente documento y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos descritos son útiles como inhibidores de CDK y podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por CDK, tales como el cáncer. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

Breve descripción de los dibujos

30 Las FIGS. 1-3 ilustran formas de realización de R² de los compuestos de la invención.

Las FIGS. 4-6 ilustran formas de realización de la estructura central de los compuestos de la invención.

35 Descripción detallada

En una forma de realización, se proporcionan compuestos en los que:

40 cada X es independientemente CH o N;
 R es H, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo;
 cada R¹ es independientemente arilo, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, en los que cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo y haloalquilo incluye opcionalmente los heteroátomos O o N en lugar de un carbono de la cadena, y dos R¹ en átomos del anillo adyacentes o en el mismo átomo del anillo junto con el(los) átomo(s) del anillo a los que están fijados forman opcionalmente un ciclo de 3-8 miembros;
 45 y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

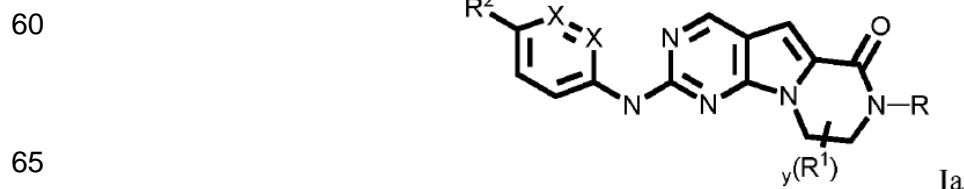
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En algunos aspectos, R es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunos aspectos, R² está seleccionado de entre las estructuras representadas en las FIGS. 1-3.

55 En algunos aspectos, el compuesto tiene una de las estructuras generales de las FIGS. 4-6 en las que las variables son como se ha definido anteriormente.

En algunos aspectos, el compuesto tiene la fórmula general Ia:

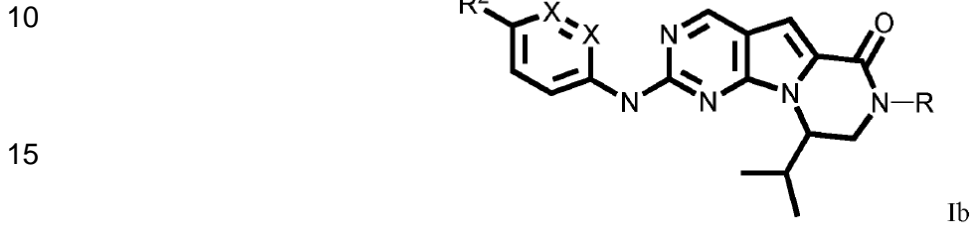


en la que R^1 , R^2 , R e y son como se ha definido anteriormente.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ia y R es alquilo.

5 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ia y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ib:

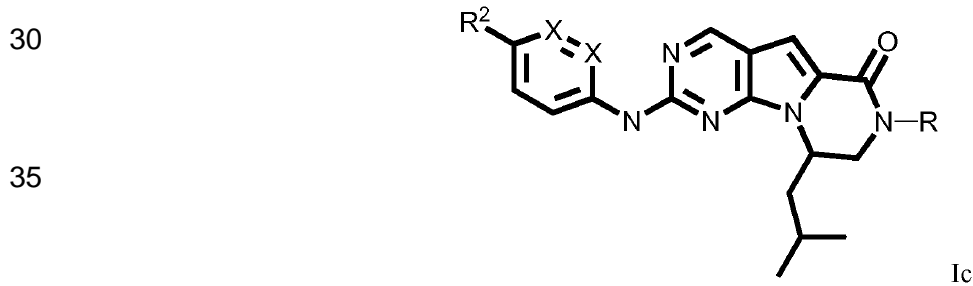


20 en la que R^2 y R son como se ha definido anteriormente.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ib y R es alquilo.

25 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ib y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ic:

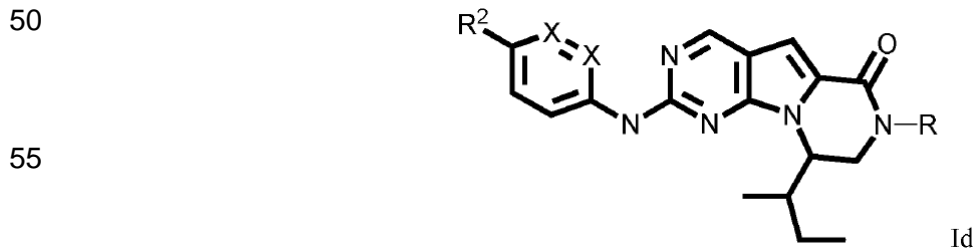


40 en la que R^2 y R son como se ha definido anteriormente.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ic y R es alquilo.

45 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ic y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Id:



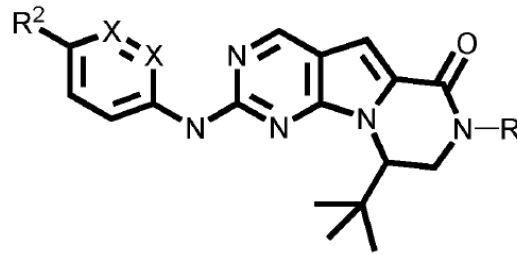
60 en la que R^2 y R son como se ha definido anteriormente.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Id y R es alquilo.

65 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Id y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula Ie:

5



10

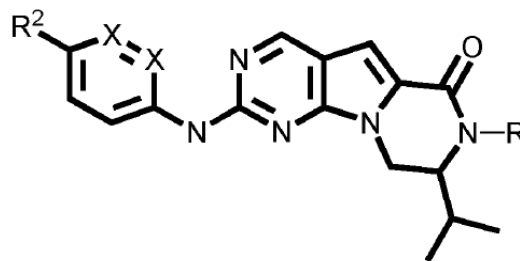
En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula le y R es alquilo.

15

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula le y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lf:

20



25

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lf y R es alquilo.

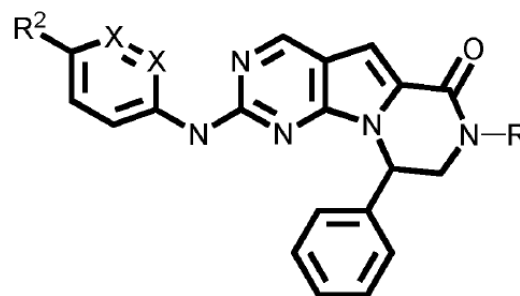
30

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lf y R es H.

35

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lg:

40



45

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lg y R es alquilo.

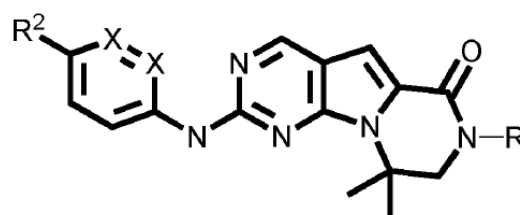
50

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lg y R es H.

55

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lh:

60



65

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lh y R es alquilo.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lh y R es H.

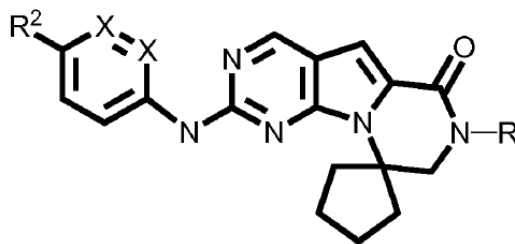
En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula li:



En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula li y R es alquilo.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula li y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lj:

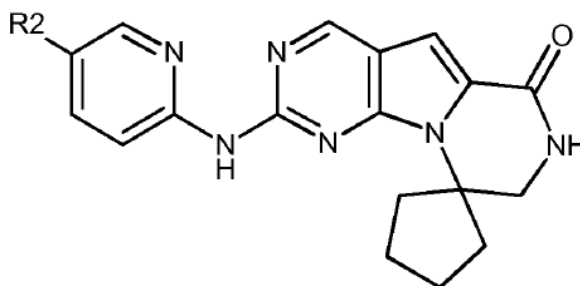


En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lj y R es alquilo.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lj y R es H.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lj y R es H, y ambos X son N.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la fórmula lk:



Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos utilizados en la presente solicitud, incluidas la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se proporcionan más adelante. La definición de los términos químicos convencionales puede encontrarse en obras de referencia, incluidas Carey y Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry 5ª ed. vols. A y B, Springer Science+Business Media LLC, Nueva York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, métodos convencionales de química orgánica sintética, espectroscopia de masas, métodos preparativos y analíticos de cromatografía, química de

proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. Los métodos convencionales de química orgánica incluyen los incluidos en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6ª edición, M. B. Smith y J. March, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007.

5 El término "alquilo", ya sea solo o dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono.

10 Los radicales "alquilo inferior" tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, y similares. El término "alquilenilo" abarca radicales alquilo lineales y ramificados divalentes puente. Los ejemplos incluyen metileno, etileno, propileno, isopropileno, y similares.

15 El término "alquenilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales "alquenilo inferior" tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

20 El término "alquinilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales "alquinilo inferior" tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo, y similares.

25 Los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales tales como halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, y similares.

30 El término "alquilamino" abarca "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino", en los que los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los radicales "alquilamino inferior" tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono fijados a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, y similares.

El término "halo" se refiere a halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término "haloalquilo" abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con uno o más halo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo, incluido perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

45 El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, e indanilo. El arilo más preferente es fenilo. Dicho grupo "arilo" puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi, alquilamino inferior, y similares. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales tales como halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, y similares.

50 El término "heterociclilo" (o "heterociclo") abarca radicales anulares que contienen heteroátomos saturados y parcialmente saturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los anillos heterocíclicos comprenden anillos monocíclicos de 6-8 miembros, así como sistemas anulares bicíclicos de 5-16 miembros (que pueden incluir sistemas anulares bicíclicos condensados y espirocondensados unidos por puentes). No incluye anillos que contienen porciones -O-O-, -O-S- ni -S-S-. Dicho grupo "heterociclilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, y similares.

60 Los ejemplos de grupos heterociclo saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo]; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo, dihidrotiazolilo, y similares.

Los ejemplos particulares de grupos heterociclo parcialmente saturados y saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a, 9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.

Los grupos heterociclo también incluyen radicales en los que los radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo: un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y un grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo, benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo].

El término "heteroarilo" indica sistemas anulares arilo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, en los que el átomo o átomos de nitrógeno y de azufre del anillo están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término "heteroarilalquilo" indica radicales alquilo sustituidos con un grupo heteroarilo. Los ejemplos incluyen piridilmetilo y tieniletilo.

El término "sulfonilo", utilizado solo o unido a otros términos tal como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", utilizados solos o con otros términos, tal como "carboxialquilo", indican $-C(O)-OH$.

El término "carbonilo", utilizado solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo", indica $-C(O)-$.

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de fórmula $-C(O)-NH_2$.

El término "heterocicloalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los ejemplos incluyen piperidilmetilo y morfoliniletilo.

El término "arilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Los ejemplos incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho arilalquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo inferior incluyen anillos C_3-C_6 . Los ejemplos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales tales como halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, y similares.

El término "cicloalquilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Los radicales "cicloalquilalquilo inferior" son radicales cicloalquilo fijados a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi e hidroxilo.

El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que incluyen compuestos "cicloalquidienilo". Los ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

La expresión "que comprende" pretende ser abierta, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

5 El término "oxo", tal como se utiliza en el presente documento, contempla un átomo de oxígeno fijado con un doble enlace.

El término "nitro", tal como se utiliza en el presente documento, contempla -NO₂.

10 El término "ciano", tal como se utiliza en el presente documento, contempla -CN.

Síntesis

Los compuestos descritos pueden prepararse mediante los siguientes esquemas generales:

15

20

25

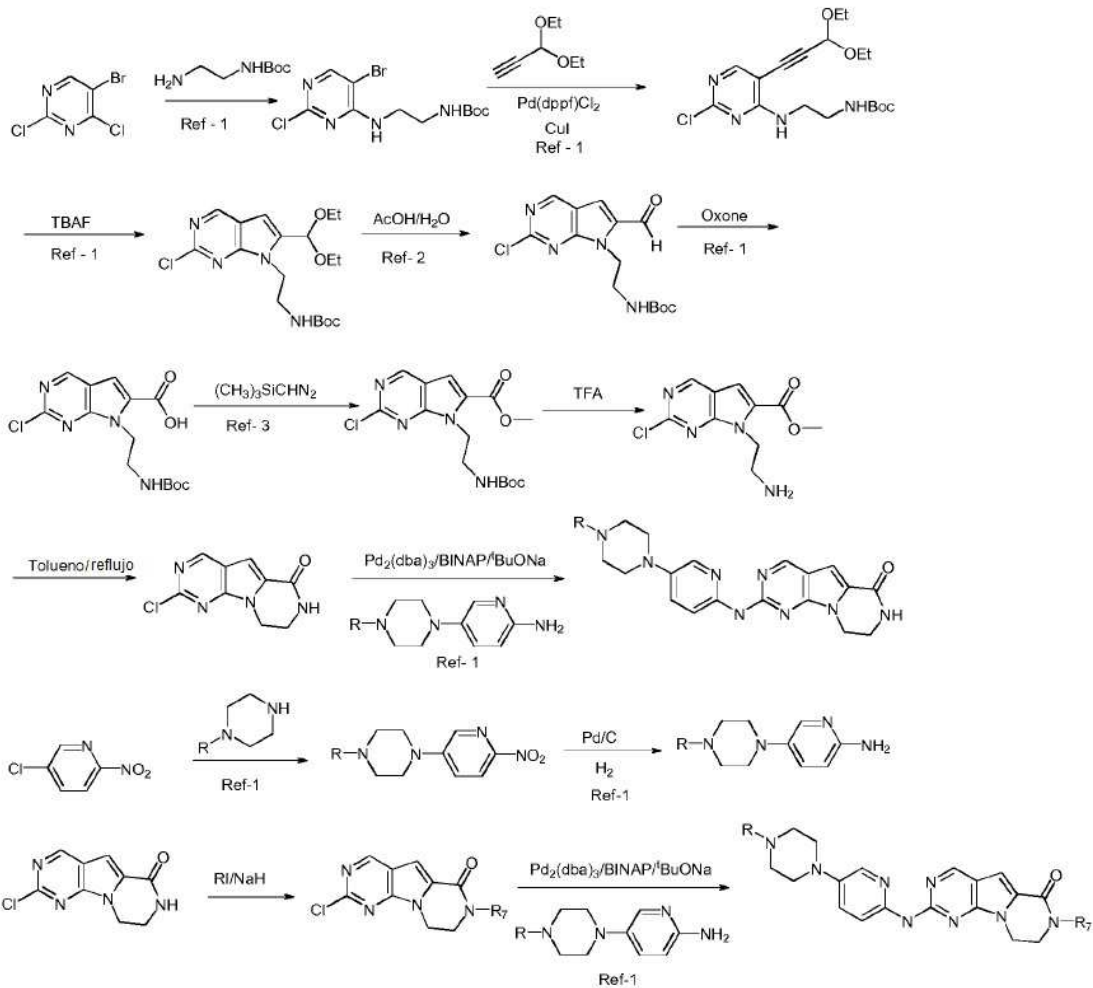
30

35

40

45

50

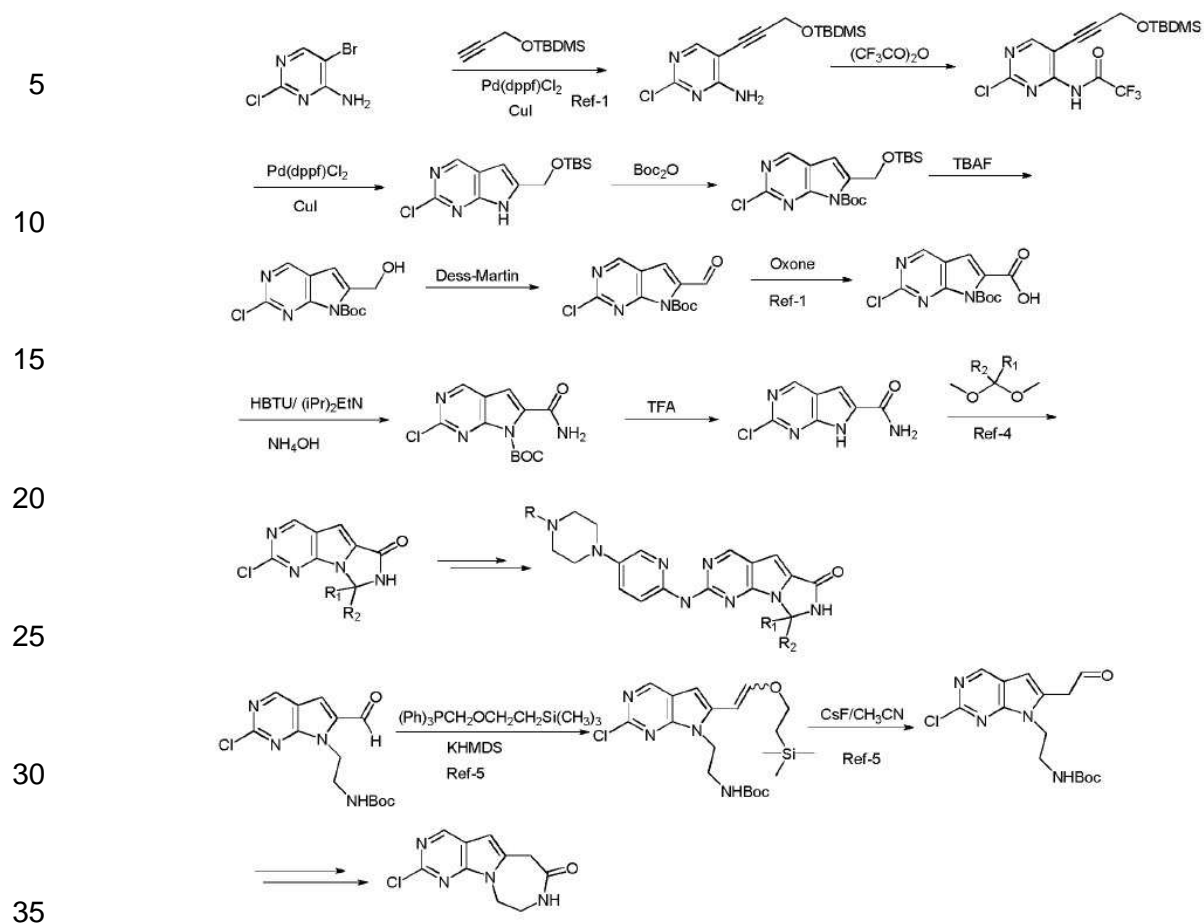


Esquema 1

55 En el Esquema 1, Ref-1 es el documento WO 2010/020675 A1; Ref-2 es White, J. D. *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 3600; y Ref-3 es Presser, A. y Hufner, A. Monatshefte fur Chemie 2004, 135, 1015.

60

65



Esquema 2

40 En el Esquema 2, Ref-1 es el documento WO 2010/020675 A1; Ref-4 es el documento
 WO 2005/040166 A1; y Ref-5 es Schoenauer, K y Zbiral, E. Tetrahedron Letters 1983, 24, 573.

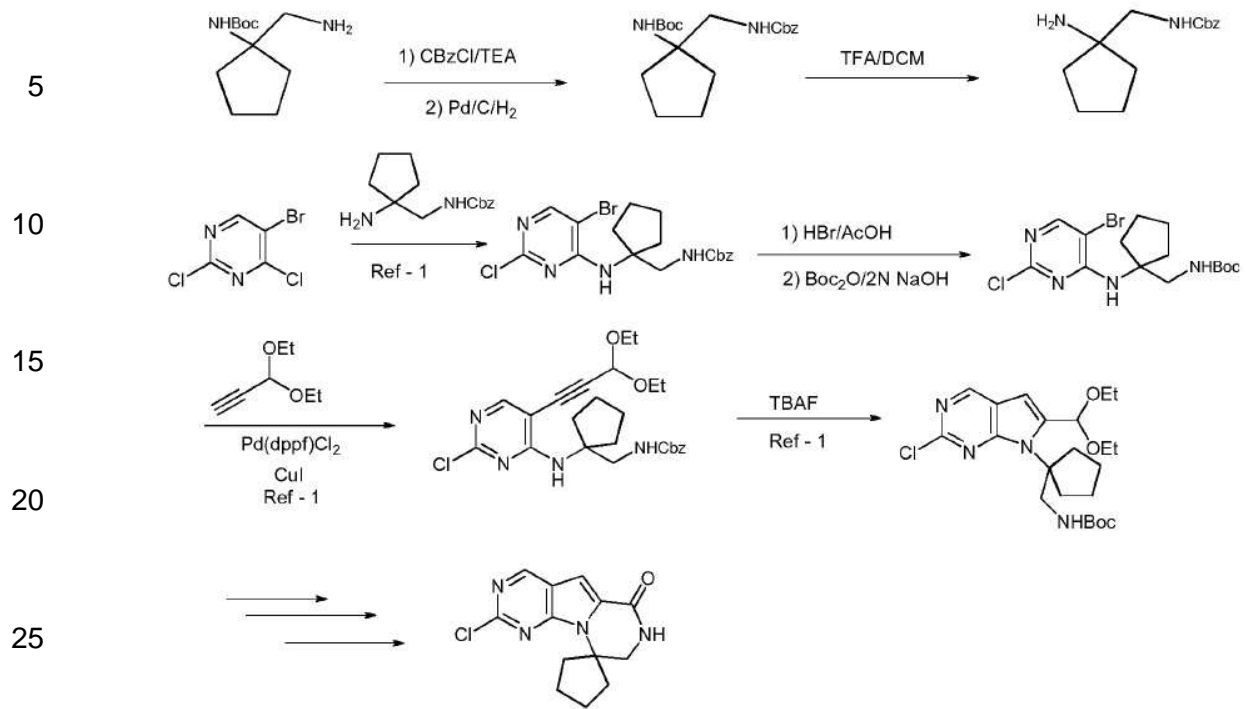
45

50

55

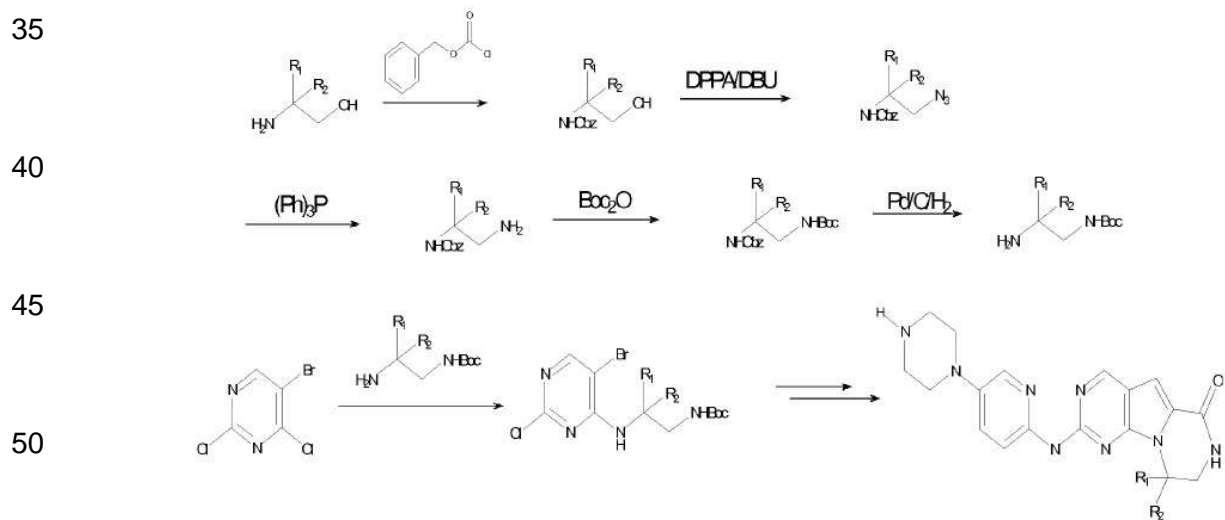
60

65

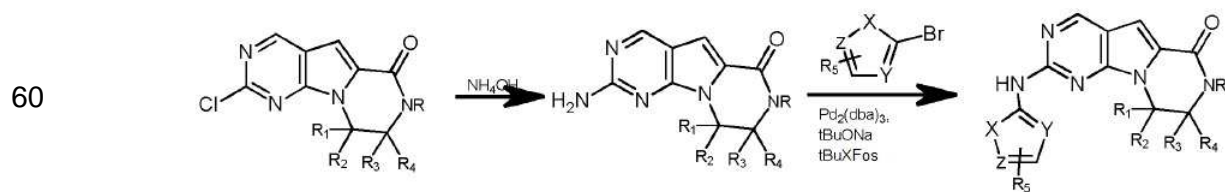


Esquema 3

En el Esquema 3, Ref-1 es el documento WO 2010/020675 A1.



Esquema 4



Esquema 5

El Esquema 5 ilustra un esquema útil para la síntesis de compuestos de fórmula II.

EJEMPLOS

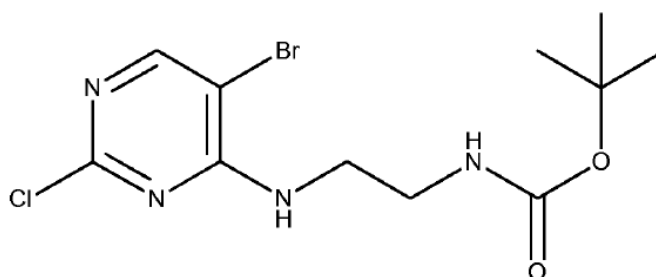
5 Ejemplo 1

N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]etil]carbamato de *terc-butilo*

10

15

20



25

30

A una solución de 3,2 g (0,0135 moles) de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina en 80 ml de etanol, se añadieron 3,0 ml de base de Hunig seguido de adición de una solución de 2,5 g (0,0156 moles) de N-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2-diaminoetano en 20 ml de etanol. El contenido se agitó durante la noche durante 20 horas. El disolvente se evaporó a vacío. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (0%-60%) proporcionó N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo. ^1H RMN (d6-DMSO) 8,21 (s, 1H), 7,62 (brs, 1H), 7,27 (brs, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), LCMS (ESI) 351 (M + H).

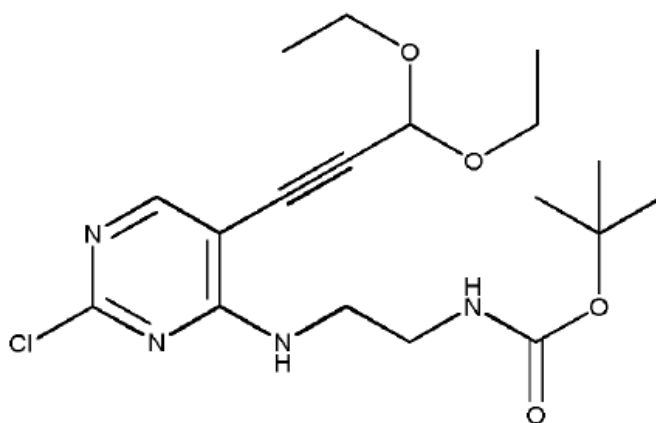
N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

35

40

45

50



55

60

A 3,6 mmoles (1,265 g) de N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo en THF (10 ml) se añadieron 0,778 ml del acetal (5,43 mmoles), 148 mg de Pd(dppf)CH₂Cl₂, 0,757 ml (5,43 mmoles) de trietilamina. El contenido se desgasificó y, a continuación, se purgó con nitrógeno. A continuación, se añadieron a esto 29 mg de CuI. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar, el contenido se filtró a través de CELITE™ y se concentró. La cromatografía en columna del residuo resultante utilizando hexano/acetato de etilo (0%-30%) proporcionó N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo. ^1H RMN (d6-DMSO) 8,18 (s, 1H), 7,63 (brs, 1H), 7,40 (brs, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,19 - 1,16 (m, 15H), LCMS (ESI) 399 (M + H).

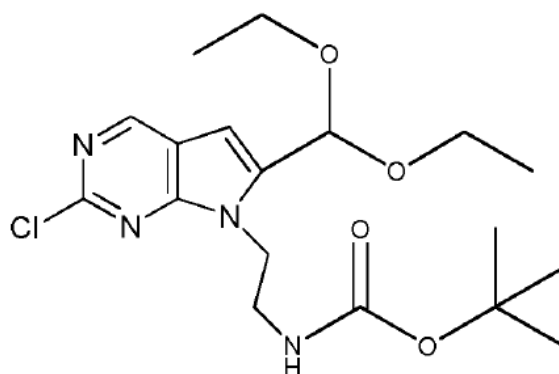
N-[2-[[2-cloro-6-(dietoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]etil]carbamato de *terc*-butilo

65

5

10

15



20

A una solución de 2,1 g (0,00526 moles) del producto acoplado en THF (30 ml) se añadieron 7,0 g de TBAF sólido. El contenido se calentó a 65 grados durante 2 horas. La concentración seguida de cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/hexano (0%-50%) proporcionó N-[2-(2-cloro-6-(diethoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]carbamato de *terc*-butilo como un líquido de color marrón claro (1,1 g). ^1H RMN (d6-DMSO) 8,88 (s, 1H), 6,95 (brs, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,19 (m, 9H), 1,17 (m, 6H). LCMS (ESI) 399 (M + H).

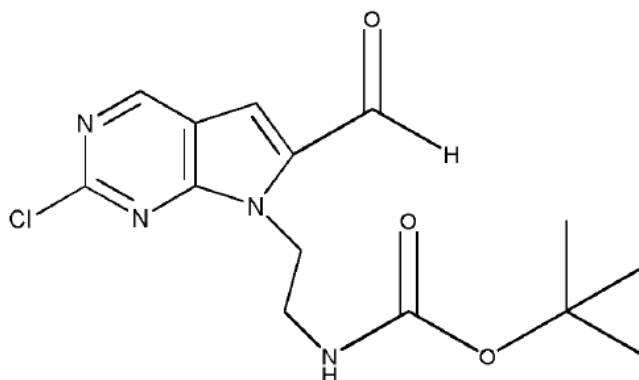
25

N-[2-(2-cloro-6-formil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]carbamato de *terc*-butilo

30

35

40



45

A 900 mg del acetal, se añadieron 8,0 ml de AcOH y 1,0 ml de agua. Esto se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La concentración y la columna de acetato de etilo/hexanos (0%-60%) proporcionó 0,510 g de N-[2-(2-cloro-6-formil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]carbamato de *terc*-butilo como una espuma. ^1H RMN (d6-DMSO) 9,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,80 (brs, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 1,14 (s, 9H). LCMS (ESI) 325 (M + H).

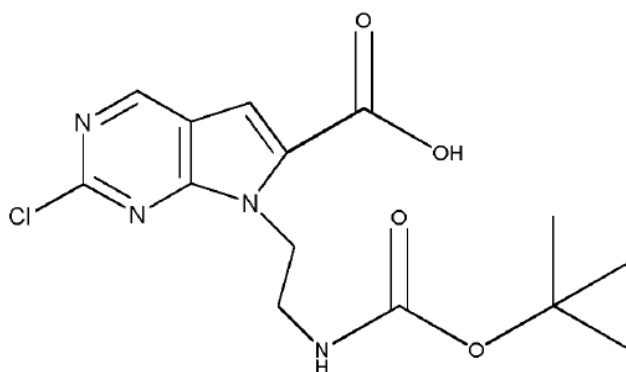
50

Ácido 7-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

55

60

65



A 0,940 g del aldehído en DMF (4 ml) se añadió Oxone (1,95 g, 1,1 eq.). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La columna de hexano/acetato de etilo (0%-100%) proporcionó 0,545 g de ácido 7-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ^1H RMN (d6-DMSO) 9,11 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 1,48 (m, 9H). LCMS (ESI) 341(M + H).

5

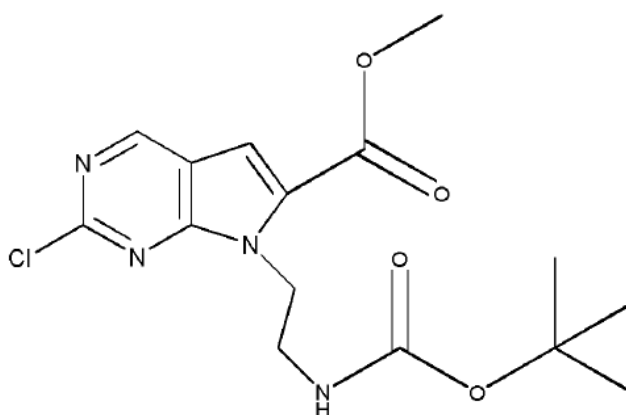
7-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo

10

15

20

25



30

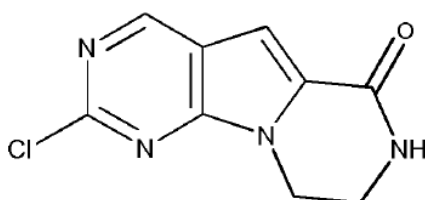
A una solución de 0,545 g (0,00156 moles) de ácido 2-cloro-7-propil-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico en tolueno (3,5 ml) y MeOH (1 ml) se añadió TMS-diazometano (1,2 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el exceso de TMS-diazometano se inactivó con ácido acético (3 ml) y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se pasó por la columna con hexano/acetato de etilo (0%-70%) para proporcionar 7-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (0,52 g). ^1H RMN (d6-DMSO) 9,10 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,81 (brs, 1H) 4,60 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 1,18 (m, 9H) LCMS (ESI) 355 (M + H).

35

Cloro amida tricíclica

40

45



50

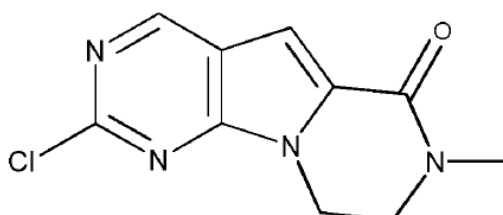
A 0,50 g (0,0014 moles) de 7-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en diclorometano (2,0 ml) se añadieron 0,830 ml de TFA. El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración a vacío proporcionó el aminoéster bruto que se suspendió en tolueno (5 ml) y base de Hunig (0,5 ml). El contenido se calentó a reflujo durante 2 horas. La concentración seguida de cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (0%-50%) proporcionó la cloro amida tricíclica deseada (0,260 g). ^1H RMN (d6-DMSO) 9,08 (s, 1H), 8,48 (brs, 1H), 7,21 (s, 1H) 4,33 (m, 2H), 3,64 (m, 2H). LCMS (ESI) 223 (M + H).

55

Cloro-N-metil amida tricíclica

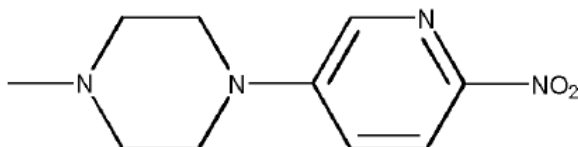
60

65



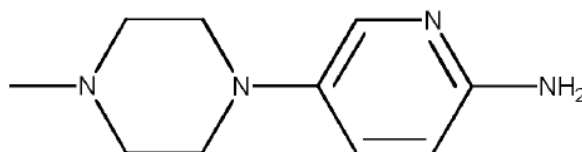
A una solución de la cloro lactama tricíclica (185 mg, 0,00083 moles) en DMF (2,0 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite, 52 mg). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (62 μ l, 1,2 eq.). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de metanol (5 ml), se añadió solución saturada de NaHCO₃ seguido de adición de acetato de etilo. La separación de la capa orgánica seguida de secado con sulfato de magnesio y concentración a vacío proporcionó la amida N-metilada con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (d6-DMSO) 9,05 (s, 1H), 7,17 (s, 1H) 4,38 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,05 (s, 3H). LCMS (ESI) 237 (M + H).

1-metil-4-(6-nitro-3-piridil)piperazina



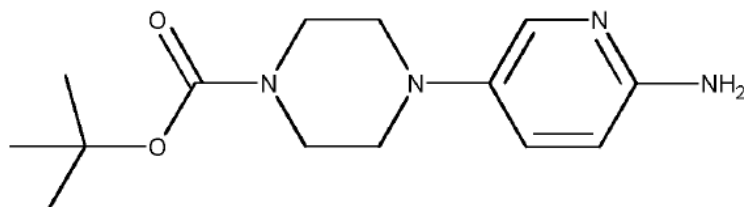
A 5-bromo-2-nitropiridina (4,93 g, 24,3 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió N-metilpiperazina (2,96 g, 1,1 eq.) seguido de adición de DIPEA (4,65 ml, 26,7 mmoles). El contenido se calentó a 90 grados durante 24 horas. Después de la adición de acetato de etilo (200 ml) se añadieron 100 ml de agua y se separaron las capas. El secado seguido de concentración proporcionó el producto bruto que se pasó por la columna utilizando DCM/metanol al (0%-10%). ¹H RMN (δ 6-DMSO) 8,26 (s, 1H), 8,15 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,50 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina



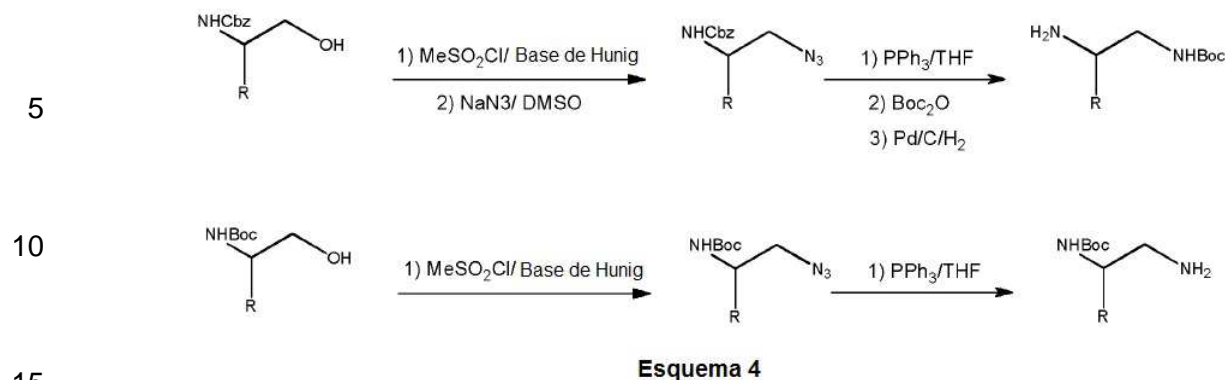
A 3,4 g de 1-metil-4-(6-nitro-3-piridil)piperazina en acetato de etilo (100 ml) y etanol (100 ml) se añadió Pd/C al 10% (400 mg) y, a continuación, se agitó el contenido en atmósfera de hidrógeno (10 psi) durante la noche. Después de la filtración a través de CELITE™, se evaporaron los disolventes y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando DCM/amoniaco 7N en MeOH (0%-5%) para proporcionar 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (2,2 g). ¹H RMN (d6-DMSO) 7,56 (1H, d, J = 3 Hz), 7,13 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,33 (brs, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).

4-(6-amino-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

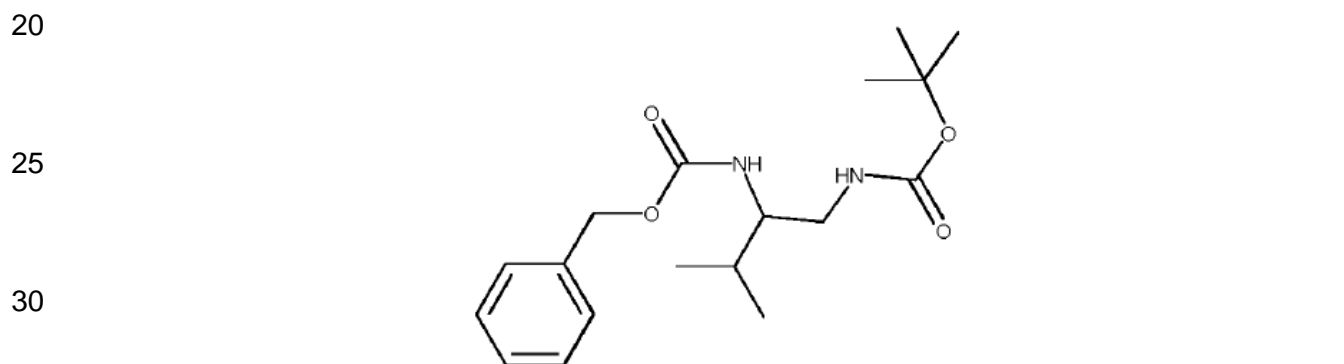


Este compuesto se preparó como se describe en el documento WO 2010/020675 A1.

Ejemplo 2 - Síntesis de compuestos intermedios adicionales



Compuesto intermedio A: N-[2-(benciloxicarbonilamino)-3-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo



35 A 11,0 g (0,0464 moles) de N-[1-(hidroximetil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo en dioxano (100 ml) enfriado a 0°C se añadieron 10,99 ml de difenilfosforil azida (1,1 eq.) seguido de adición de 8,32 ml (1,2 eq.) de DBU. El contenido se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la adición de acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), la capa orgánica se separó y, a continuación, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). A continuación, la capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y, a continuación, se concentró a vacío. A este compuesto intermedio en DMSO (100 ml) se añadieron 7,54 g de azida sódica y el contenido se calentó a 90 grados durante 2 horas. Después de la adición de acetato de etilo y agua, se separaron las capas. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio seguido de concentración a vacío para proporcionar un aceite que se pasó por la columna utilizando hexano/acetato de etilo (0%-70%) para proporcionar 6,9 g de N-[1-(azidometil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo como un aceite incoloro.

45 A 6,9 g (0,0263 moles) de N-[1-(azidometil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo en THF (100 ml) se añadieron 7,59 g (1,1 eq.) de trifenilfosfina. El contenido se agitó durante 20 horas. Después de la adición de agua (10 ml) y agitación durante 6 horas más, se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, el producto bruto se pasó por la columna utilizando DCM/MeOH (0%-10%) para proporcionar N-[1-(aminometil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo como un aceite amarillo.

50 A 4,65 g (0,019 moles) de N-[1-(aminometil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo en THF (70 ml) se añadió NaOH 2N (20 ml) seguido de adición de 5,15 g (1,2 eq.) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. Después de agitar durante 16 horas, se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, el producto bruto se purificó utilizando hexano/acetato de etilo (0%-40%) sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto intermedio A, N-[2-(benciloxicarbonilamino)-3-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo, (6,1 g). ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 0,92 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 1,70 - 1,81 (m, 1 H) 3,18 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H) 3,47 - 3,60 (m, 1 H) 4,76 (s, 1 H) 4,89 (d, *J*=7,90 Hz, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H), LCMS (ESI) 337 (M + H).

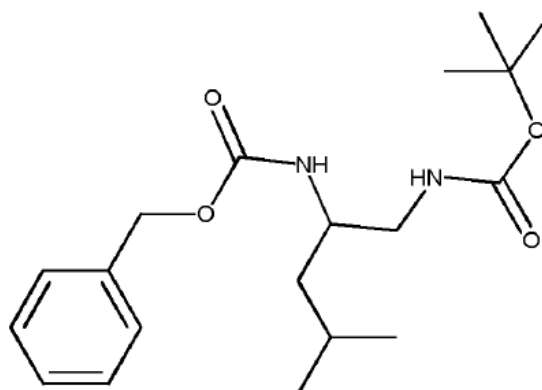
Compuesto intermedio B: N-[2-(benciloxicarbonilamino)-4-metil-pentil]carbamato de *tert*-butilo

65

5

10

15



20

A una solución de 6,3 g (0,025 moles) de N-[1-(hidroximetil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo en DCM (100 ml) se añadieron 5,25 ml de diisopropiletil amina (1,2 eq.) seguido de adición de 2,13 ml (1,1 eq.) de cloruro de metanosulfonilo a 0 grados. Después de agitar durante 3 horas, se añadió agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, se obtuvo el [2-(benciloxycarbonilamino)-4-metil-pentil] metanosulfonato bruto, que se llevó directamente a la siguiente etapa.

25

30

Al [2-(benciloxycarbonilamino)-4-metil-pentil] metanosulfonato de la reacción anterior en DMF (50 ml), se añadieron 2,43 g de azida sódica. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 85 grados durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo (300 ml) y agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío para proporcionar el N-[1-(azidometil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo bruto. A este compuesto intermedio bruto se añadió THF (100 ml) seguido de 7,21 g de trifenilfosfina y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de la adición de agua (10 ml) y agitación durante 6 horas más, se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, el producto bruto se pasó por la columna utilizando DCM/MeOH (0%-10%) para proporcionar N-[1-(aminometil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo (4,5 g).

35

40

A 4,5 g (0,018 moles) de N-[1-(aminometil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo en THF (60 ml) se añadió NaOH 2N (18 ml) seguido de adición de 4,19 g (1,07 eq.) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. Después de agitar durante 16 horas, se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, el producto bruto se llevó a la siguiente etapa. ^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,89 (d, $J=6,73$ Hz, 6 H) 1,25 - 1,34 (m, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,57 - 1,71 (m, 2 H) 3,04 - 3,26 (m, 2 H) 3,68 - 3,80 (m, 1 H) 4,72 - 4,89 (m, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 7,25 - 7,38 (m, 5 H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

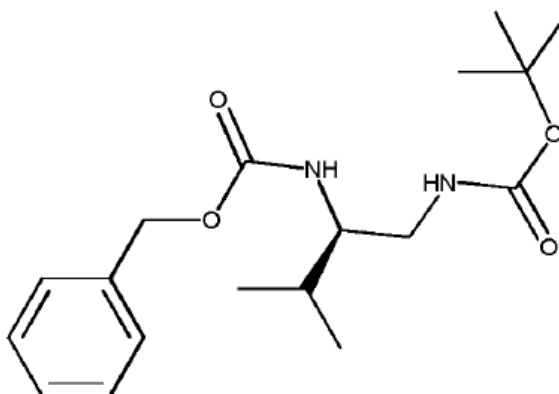
Compuesto intermedio C: N-[(2R)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo

45

50

55

60



65

El compuesto intermedio C se sintetizó a partir de N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo utilizando etapas de síntesis similares a las descritas para el compuesto intermedio B. Los datos analíticos (RMN y espectrometría de masas) fueron coherentes con los del compuesto intermedio A.

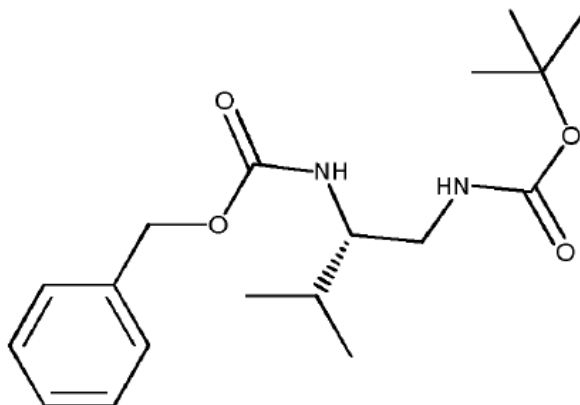
Compuesto intermedio D: N-[(2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo

5

10

15

20



25

El compuesto intermedio D se sintetizó a partir de N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]carbamato de bencilo utilizando etapas de síntesis similares a las descritas para para el compuesto intermedio B. Los datos analíticos (RMN y espectrometría de masas) fueron coherentes con los del compuesto intermedio A.

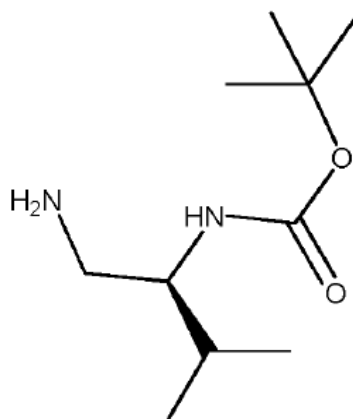
Compuesto intermedio E: N-[(1S)-1-(aminometil)-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo

30

35

40

45



50

A una solución de 6,3 g (0,025 moles) de N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo en THF (100 ml) se añadieron 5,25 ml (1,2 eq.) de diisopropil etil amina seguido de adición de 2,13 ml (1,1 eq.) de cloruro de metanosulfonilo a 0 grados. Después de agitar durante 3 horas, se añadió agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, se obtuvo el [(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butil] metanosulfonato bruto, que se llevó directamente a la siguiente etapa.

55

60

Al [(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butil] metanosulfonato bruto de la reacción anterior en DMSO (50 ml), se añadieron 2,43 g de azida sódica. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 85 grados durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo (300 ml) y agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío para proporcionar el N-[1-(azidometil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo bruto. A este compuesto intermedio bruto se añadió THF (100 ml) seguido de 7,21 g de trifetilfosfina y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de la adición de agua (10 ml) y agitación durante 6 horas más, se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Después de secar con sulfato de magnesio y concentración a vacío, el producto bruto se pasó por la columna utilizando DCM/MeOH (0%-10%) para proporcionar N-[1-(aminometil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo (4,5 g). LCMS (ESI) 203 (M + H).

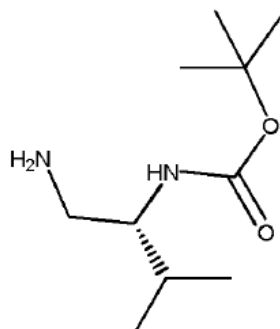
Compuesto intermedio F: N-[(1R)-1-(aminometil)-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo

65

5

10

15



20

El compuesto intermedio F se sintetizó a partir de N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]carbamato de *terc*-butilo utilizando una secuencia de síntesis similar a la descrita para el compuesto intermedio E. Los datos analíticos (RMN y espectrometría de masas) fueron coherentes con el compuesto intermedio E.

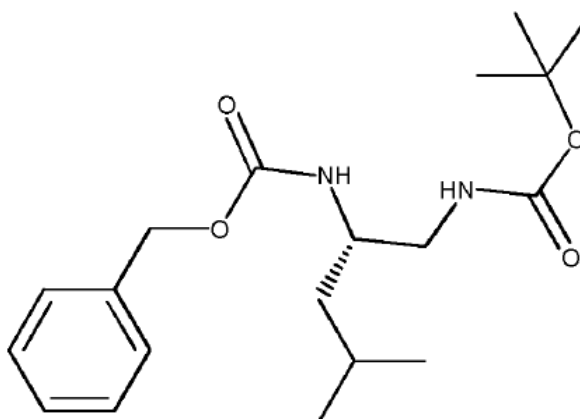
25 **Compuesto intermedio G: N-[(2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo**

30

35

40

45



50

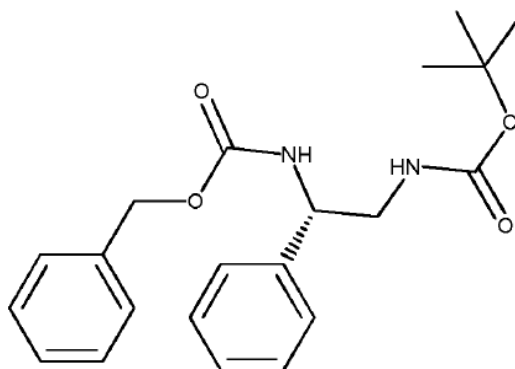
El compuesto intermedio G se sintetizó a partir de N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]carbamato de bencilo utilizando una secuencia de síntesis similar a la descrita para para el compuesto intermedio B. Los datos analíticos (RMN y espectrometría de masas) fueron coherentes con el compuesto intermedio B.

50 **Compuesto intermedio H: N-[(2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo**

55

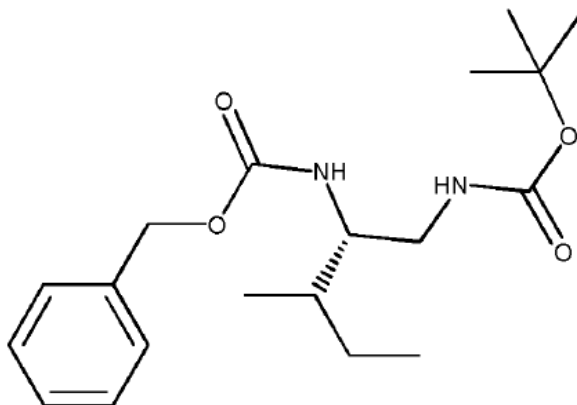
60

65



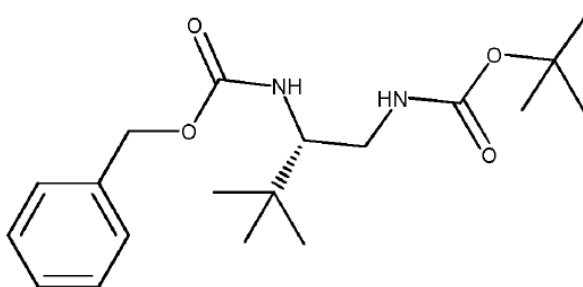
El compuesto intermedio H se sintetizó a partir de N-[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]carbamato de bencilo utilizando una secuencia de síntesis similar a la descrita para el compuesto intermedio B. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,20 - 1,33 (m, 9 H) 3,11 (t, $J=6,29$ Hz, 2 H) 4,59 - 4,68 (m, 1 H) 4,88 - 5,01 (m, 2 H) 6,81 (t, $J=5,42$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,35 (m, 10 H) 7,69 (d, $J=8,49$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 371 (M + H).

Compuesto intermedio I: N-[(2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-metil-pentil]carbamato de *tert*-butilo



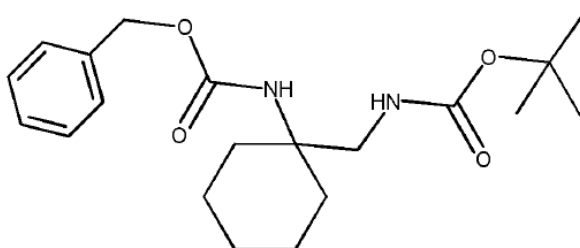
El compuesto intermedio I se sintetizó a partir de N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-butil]carbamato de bencilo utilizando una secuencia de síntesis similar a la descrita para el compuesto intermedio B. ^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,85 - 0,92 (m, 6 H) 1,05 - 1,15 (m, 1 H) 1,35 - 1,41 (m, 9 H) 1,45 - 1,56 (m, 2 H) 3,14 - 3,24 (m, 2 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 4,78 (s, 1 H) 4,96 (d, $J=7,91$ Hz, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 5 H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

Compuesto intermedio J: N-[(2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3,3-dimetil-butil]carbamato de *tert*-butilo



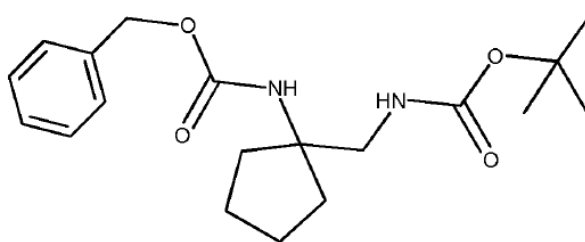
El compuesto intermedio J se sintetizó a partir de N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]carbamato de bencilo utilizando una secuencia de síntesis similar a la descrita para el compuesto intermedio B. LCMS (ESI) 351.

Compuesto intermedio K: N-[[1-(benciloxycarbonilamino)ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo



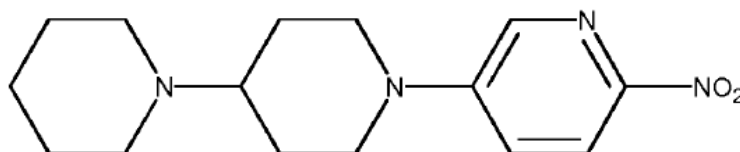
A una solución de 10,0 g (0,0381 moles) de N-[1-(aminometil)ciclohexil]carbamato de bencilo en THF (150 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,15 g, 1,1 eq.) y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío para proporcionar N-[[1-(benciloxycarbonilamino)ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo (13,1 g). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,92 - 1,54 (m, 17 H) 1,76 - 2,06 (m, 2 H) 3,09 (d, *J*=6,15 Hz, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 6,63 (d, *J*=17,27 Hz, 1 H) 7,16 - 7,49 (m, 6 H). LCMS (ESI) 363 (M + H).

10 **Compuesto intermedio L: N-[[1-(benciloxycarbonilamino)ciclopentil]metil]carbamato de *tert*-butilo**



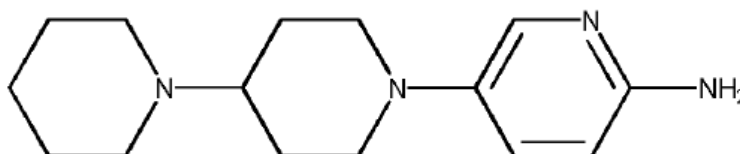
Se sintetizó N-[[1-(benciloxycarbonilamino)ciclopentil]metil]carbamato de *tert*-butilo de manera análoga al N-[[1-(benciloxycarbonilamino)ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo. LCMS (ESI) 349 (M + H).

25 **Ejemplo 3 - Síntesis de 2-aminopiridinas sustituidas**



A 5-bromo-2-nitropiridina (1,2 g, 5,9 mmoles) en DMSO (4 ml) se añadió 1-(4-piperidil)piperidina (1,0 g, 5,9 mmoles) y trietilamina (0,99 ml, 7,1 mmoles). El contenido se calentó a 120 grados en un sistema de microondas CEM Discovery durante 3 horas. A continuación, el producto de reacción bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/metanol (0%-20%) para proporcionar 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina como un aceite (457 mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,26 - 1,36 (m, 2 H) 1,43 (m, 6 H) 1,76 (m, 2 H) 2,37 (m, 5 H) 2,94 (t, *J*=12,74 Hz, 2 H) 4,06 (d, *J*=13,47 Hz, 2 H) 7,41 (dd, *J*=9,37, 2,64 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=9,37 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,64 Hz, 1 H).

45 **5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil] piridin-2-amina**

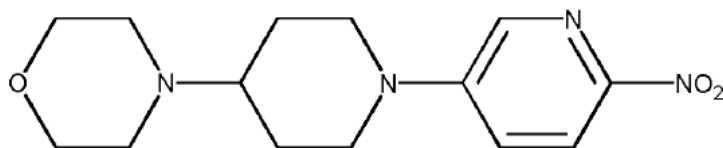


Se preparó 5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,13 - 1,37 (m, 6 H) 1,40 - 1,63 (m, 6 H) 1,71 (m, 2 H), 2,24 (m, 1H) 2,43 (m, 2 H) 3,33 (d, *J*=12,30 Hz, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 6,33 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=8,78, 2,93 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=2,64 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 261 (M + H).

60 **4-[1-(6-nitro-3-piridil)-4-piperidil] morfolina**

65

5

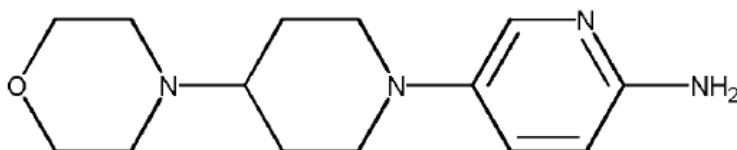


10

Se sintetizó 4-[1-(6-nitro-3-piridil)-4-piperidil]morfolina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (m, 2 H) 1,82 (m, 2 H) 2,42 (m, 5 H) 2,98 (t, $J=12,44$ Hz, 2 H) 3,52 (s, 4 H) 4,04 (d, $J=12,88$ Hz, 2 H) 7,42 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=9,08$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

5-(4-morfolino-1-piperidil) piridin-2-amina

15



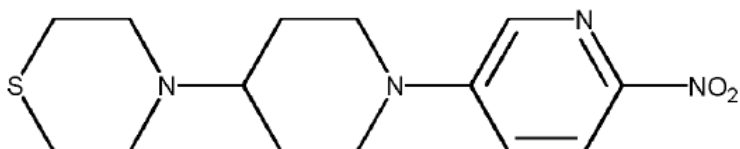
20

25

Se preparó 5-(4-morfolino-1-piperidil)piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 - 1,52 (m, 2 H) 1,78 (m, 2 H) 2,14 (m, 1 H) 2,43 (m, 4 H) 3,32 (d, $J=12,30$ Hz, 4 H) 3,47 - 3,59 (m, 4 H) 5,32 (s, 2 H) 6,34 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,11 (dd, $J=8,93, 2,78$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 1 H). LCMS (ESI) 263 (M + H).

4-[1-(6-nitro-3-piridil)-4-piperidil] tiomorfolina

30



35

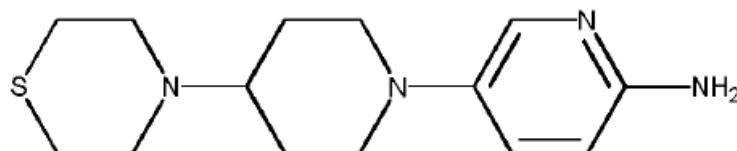
40

Se sintetizó 4-[1-(6-nitro-3-piridil)-4-piperidil] tiomorfolina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,40 - 1,52 (m, 2 H) 1,71 (m, 2 H) 2,49 - 2,55 (m, 4 H) 2,56 - 2,63 (m, 1 H) 2,68 - 2,75 (m, 4 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 4,09 (d, $J=13,18$ Hz, 2 H) 7,42 (dd, $J=9,22, 3,07$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=3,22$ Hz, 1 H).

45

5-(4-tiomorfolino-1-piperidil) piridin-2-amina

50



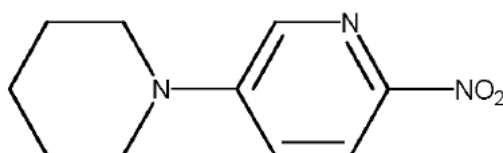
55

Se preparó 5-(4-tiomorfolino-1-piperidil) piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 - 1,59 (m, 2 H) 1,65 (m, 2 H) 2,22 - 2,38 (m, 1 H) 2,50 - 2,59 (m, 6 H) 2,68 - 2,82 (m, 4 H) 3,33 (d, $J=12,00$ Hz, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 6,33 (d, $J=9,08$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,78, 2,93$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

60

2-nitro-5-(1-piperidil)piridina

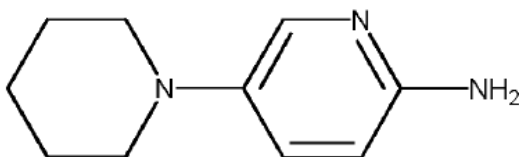
65



Se sintetizó 2-nitro-5-(1-piperidil) piridina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (m, 6 H) 3,49 (d, $J=4,39$ Hz, 4 H) 7,30 - 7,47 (m, 1 H) 8,02 - 8,12 (m, 1 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H).

5 **5-(1-piperidil)piridin-2-amina**

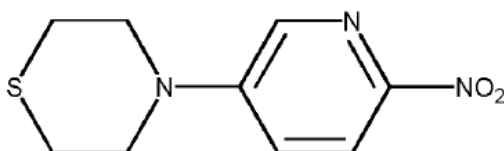
10



15 Se preparó 5-(1-piperidil) piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39 - 1,46 (m, 2 H) 1,51 - 1,62 (m, 4 H) 2,75 - 2,92 (m, 4 H) 5,30 (s, 2 H) 6,34 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=8,78, 2,93$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 178 (M + H).

20 **4-(6-nitro-3-piridil) tiomorfolina**

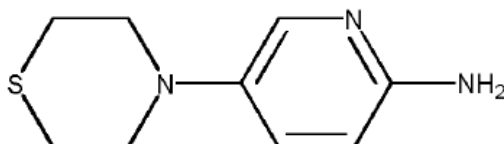
25



30 Se sintetizó 4-(6-nitro-3-piridil) tiomorfolina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,56 - 2,69 (m, 4 H) 3,79 - 3,92 (m, 4 H) 7,43 (dd, $J=9,22, 3,07$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H).

35 **5-tiomorfolinopiridin-2-amina**

40



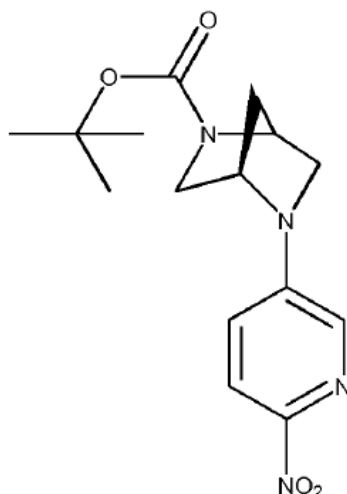
45 Se preparó 5-tiomorfolinopiridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,59 - 2,73 (m, 4 H) 3,04 - 3,20 (m, 4 H) 5,41 (s, 2 H) 6,35 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,78, 2,93$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 196 (M + H).

50 **(4R)-5-(6-nitro-3-piridil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

55

60

65



Se sintetizó (4R)-5-(6-nitro-3-piridil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,33 (d, $J=32,21$ Hz, 11 H) 1,91 (m, 2 H) 3,15 (d, $J=10,25$ Hz, 1 H) 3,58 (m, 1 H) 4,46 (m, 1 H) 4,83 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,05 - 8,16 (m, 1 H).

5

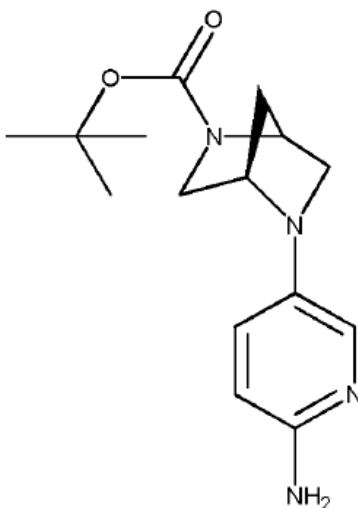
(4R)-5-(6-amino-3-piridil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo

10

15

20

25



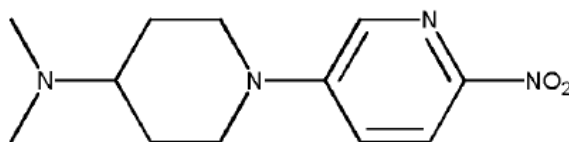
Se preparó (4R)-5-(6-amino-3-piridil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,31 (d, $J=31,91$ Hz, 11 H) 1,83 (m, 2 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 3,44 (m, 1 H) 4,30 (d, 2H) 5,08 (s, 2 H) 6,35 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 6,77 - 6,91 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H). LCMS (ESI) 291 (M + H).

30

N,N-dimetil-1-(6-nitro-3-piridil) piperidin-4-amina

35

40

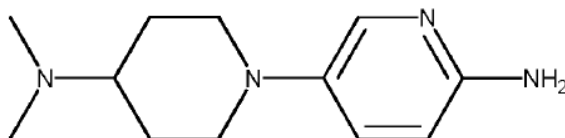


Se sintetizó N,N-dimetil-1-(6-nitro-3-piridil)piperidin-4-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,30 - 1,45 (m, 2 H) 1,79 (m, 2 H) 2,14 (s, 6 H) 2,33 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 2 H) 4,03 (d, $J=13,76$ Hz, 2 H) 7,42 (dd, $J=9,22, 3,07$ Hz, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 1 H) 8,21 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H).

45

5-[4-(dimetilamino)-1-piperidil] piridin-2-amina

50



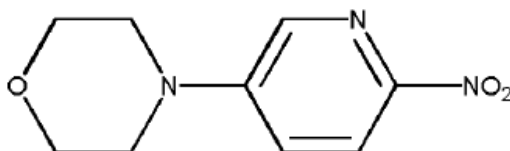
55

Se preparó 5-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,35 - 1,50 (m, 2 H) 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 2,11 - 2,22 (s, 6 H) 3,17 - 3,36 (m, 4 H) 5,19 - 5,38 (s, 2 H) 6,34 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,78, 2,93$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=2,63$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 221 (M + H).

60

4-(6-nitro-3-piridil) morfolina

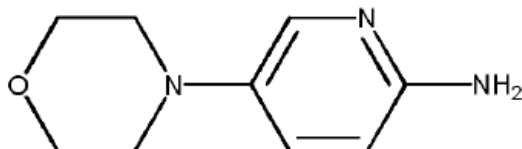
65



5 Se sintetizó 4-(6-nitro-3-piridil) morfolina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil] piridina.

5-morfolinopiridin-2-amina

10



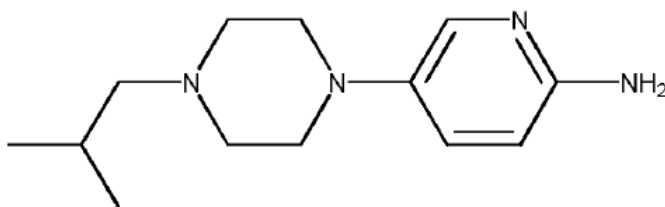
15

Se preparó 5-morfolinopiridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,91 - 3,00 (m, 4 H) 3,76 - 3,84 (m, 4 H) 4,19 (br. s., 2 H) 6,45 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,12 (dd, $J=8,78$, 2,93 Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H).

20

5-(4-isobutilpiperazin-1-il)piridin-2-amina

25



30

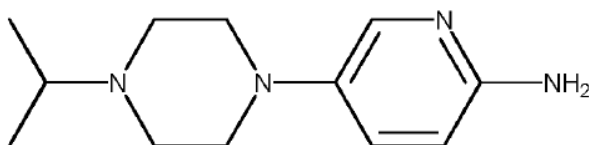
35

Se sintetizó 1-isobutil-4-(6-nitro-3-piridil)piperazina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina que, a continuación, se convirtió en 5-(4-isobutilpiperazin-1-il)piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,88 (d, $J=6,73$ Hz, 6 H) 1,71 - 1,84 (m, 1 H) 2,10 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 2,46 - 2,58 (m, 4 H) 2,97 - 3,07 (m, 4 H) 4,12 (s, 2 H) 6,45 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,14 (dd, $J=8,78$, 2,93 Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 235 (M + H).

40

5-(4-isopropilpiperazin-1-il) piridin-2-amina

45



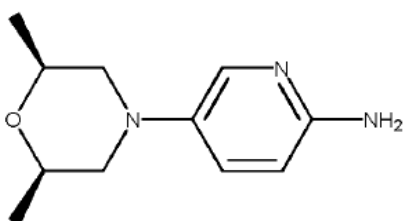
50

Se sintetizó 1-isopropil-4-(6-nitro-3-piridil)piperazina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina que, a continuación, se convirtió en 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,06 (d, $J=6,44$ Hz, 6 H) 2,59 - 2,75 (m, 5 H) 2,97 - 3,10 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 6,45 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J=9,08$, 2,93 Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H). LCMS (ESI) 221 (M + H).

55

5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-amina

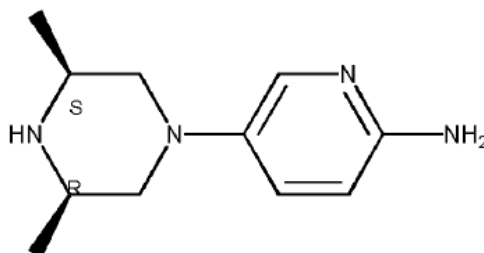
60



65

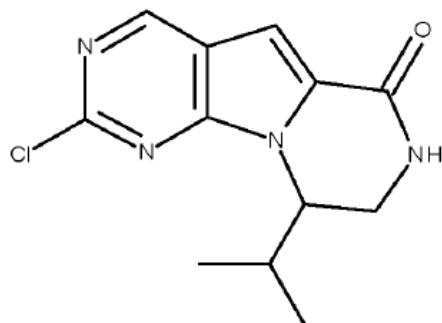
Se sintetizó (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-nitro-3-piridil)morfolina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina que, a continuación, se convirtió en 5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,20 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H) 2,27 - 2,39 (m, 2 H) 3,11 - 3,21 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 6,45 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,12 (dd, *J*=8,78, 2,93 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=2,63 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 208 (M + H).

5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-amina

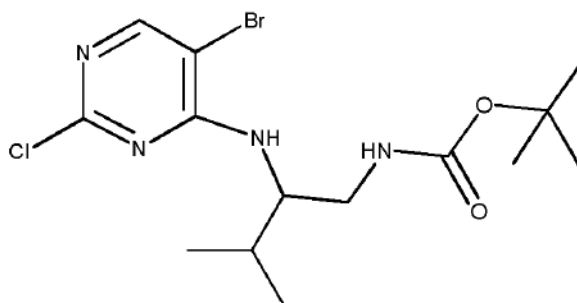


Se sintetizó (3S,5R)-3,5-dimetil-1-(6-nitro-3-piridil)piperazina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 2-nitro-5-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]piridina que, a continuación, se convirtió en 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-amina de manera similar a la utilizada en la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H) 2,20 (t, *J*=10,83 Hz, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,23 (dd, *J*=11,71, 2,05 Hz, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 6,45 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J*=8,78, 2,93 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=2,63 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 207 (M + H).

Compuesto intermedio 1A:



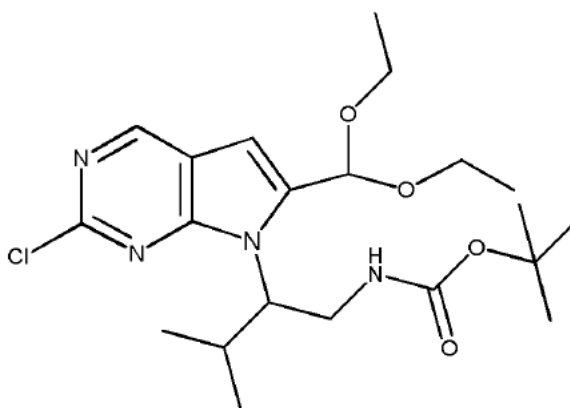
N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil] carbamato de terc-butilo



Una solución de un compuesto intermedio A en etanol (100 ml) se hidrogenó a 30 psi de hidrógeno utilizando Pd/C al 10% (0,7 g) en una cámara de presión durante 7 horas. Después de la filtración de la mezcla de reacción a través de CELITE™, la capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar N-(2-amino-3-metil-butil)carbamato de terc-butilo (3,8 g).

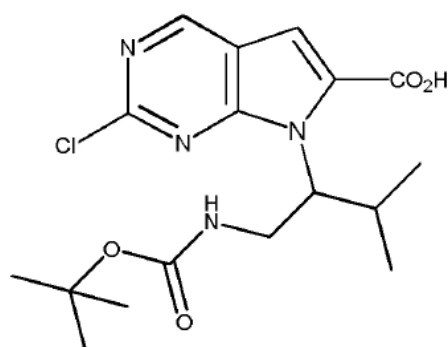
A una solución de 7,11 g (0,0312 moles) de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina en etanol (100 ml) se añadieron 5,45 ml (1,0 eq.) de diisopropil etil amina y 6,31 g (0,0312 moles) de N-(2-amino-3-metil-butil)carbamato de *terc*-butilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la concentración a vacío, se añadió acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (0%-30%) sobre gel de sílice para proporcionar N-[2-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,77 - 0,85 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H) 0,87 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 1,31 - 1,39 (m, 9 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,94 (d, *J*=5,56 Hz, 1 H) 3,08 - 3,22 (m, 2 H) 3,98 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 6,96 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

N-[2-[2-cloro-6-(dietoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo



Se sintetizó N-[2-[2-cloro-6-(dietoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo sometiendo N-[2-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo a las condiciones de Sonogoshira como se describe para el N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo seguido de tratamiento posterior con TBAF como se describe en la síntesis de N-[2-[2-cloro-6-(dietoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]etil]carbamato de *terc*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,11 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 1,18 (t, *J*=7,03 Hz, 6 H) 1,21 - 1,26 (m, 12 H) 2,88 (br. s., 1 H) 3,43 - 3,78 (m, 6 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 5,61 (s, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 6,71 - 6,78 (m, 1 H) 8,87 (s, 1 H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

Ácido 7-[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



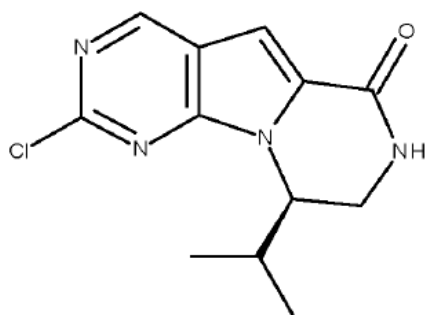
A una solución de N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo en THF se añadió TBAF y el contenido se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío. A este producto de reacción bruto se añadió ácido acético/agua (9:1) y, a continuación, el contenido se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración a vacío, se añadió a continuación solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y, a continuación, se concentró a vacío. El producto de reacción bruto así obtenido se disolvió en DMF, a continuación se añadió Oxone y el contenido se agitó durante 3 horas. Después de la adición de acetato de etilo, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ y se concentró

a vacío. La cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (0%-100%) proporcionó ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,85 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H) 0,97 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 1,52 (s, 9 H) 1,99 - 2,23 (m, 1 H) 3,98 (dd, *J*=14,05, 3,51 Hz, 1 H) 4,47 - 4,71 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H). LCMS (ESI) 383 (M + H).

Compuesto intermedio 1A

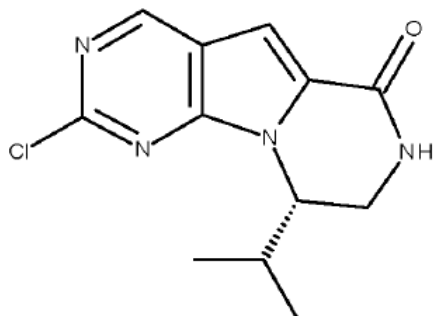
A 0,050 g (0,00013 moles) de ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico en DCM (1,5 ml) se añadió DIC (32,7 mg) y DMAP (10 mg). El contenido se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) y se continuó la agitación durante otros 30 minutos. Después de la adición de solución saturada de NaHCO₃ para neutralizar el exceso de ácido, se añadió a continuación acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (0%-100%) para proporcionar el compuesto intermedio 1A. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,72 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 0,97 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 3,57 (dd, *J*=13,18, 4,98 Hz, 1 H) 3,72 (dd, *J*=13,61, 4,25 Hz, 1 H) 4,53 (dd, *J*=8,05, 3,95 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H). LCMS (ESI) 265 (M + H).

Compuesto intermedio 1B:



El compuesto intermedio C se hidrogenó con Pd/C al 10% para proporcionar el compuesto intermedio N-[(2*R*)-2-amino-3-metil-butil] carbamato de *tert*-butilo que, a continuación, se trató con 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el compuesto intermedio 1A para proporcionar el compuesto intermedio 1B. Los datos analíticos son coherentes con los presentados para el racemato (compuesto intermedio 1A).

Compuesto intermedio 1C:



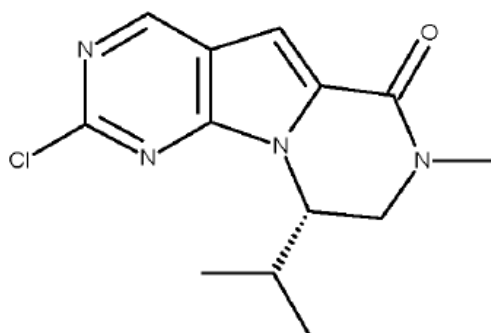
El compuesto intermedio D se hidrogenó con Pd/C al 10% para proporcionar el compuesto intermedio N-[(2*S*)-2-amino-3-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo que, a continuación, se trató con 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el compuesto intermedio 1A para proporcionar el compuesto intermedio 1C. Los datos analíticos (RMN y LCMS) fueron coherentes con los presentados para el racemato (compuesto intermedio 1A).

Compuesto intermedio 1CA:

5

10

15



20

25

A una solución de compuesto intermedio 1A (80 mg, 0,00030 moles) en DMF (3 ml) se añadió una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite (40 mg). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (37 μ l, 2 eq.). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió solución saturada de NaHCO_3 , seguido de acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a vacío para proporcionar el compuesto intermedio 1A. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,74 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 0,91 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 2,04 - 2,20 (m, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 3,69 (dd, $J=13,76$, 1,17 Hz, 1 H) 3,96 (dd, $J=13,76$, 4,68 Hz, 1 H) 4,58 (dd, $J=7,32$, 3,51 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

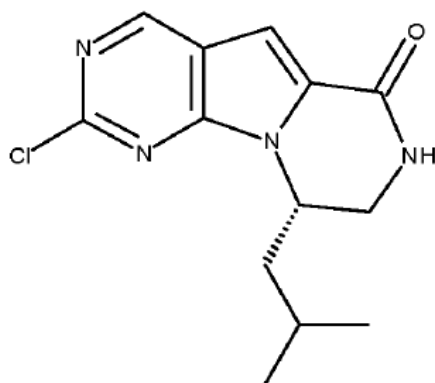
Compuesto intermedio 1D

30

35

40

45



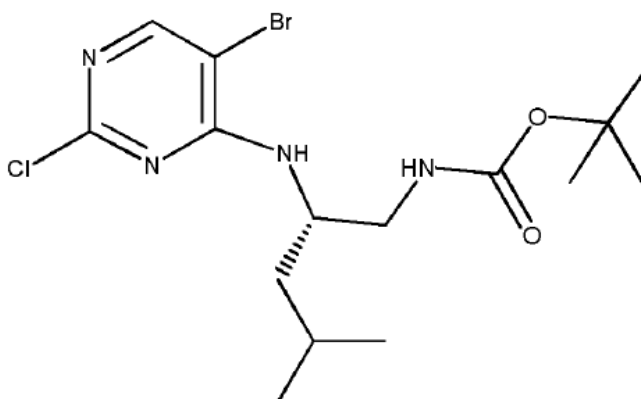
50

55

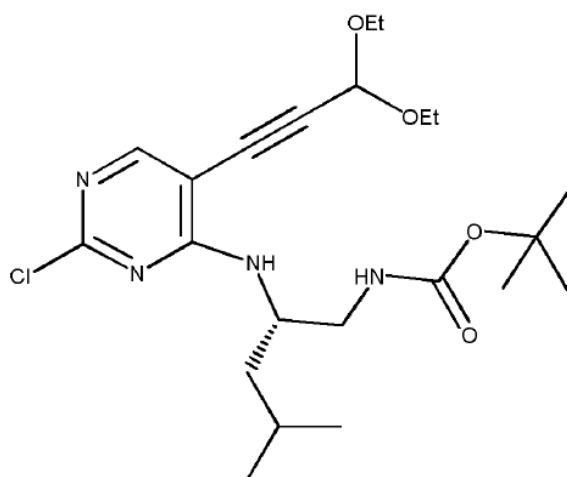
60

65

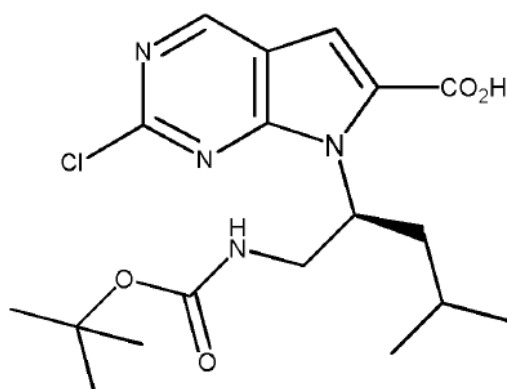
N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



El compuesto intermedio G se hidrogenó con Pd/C al 10% en etanol protegido en atmósfera de hidrógeno a 50 psi en una cámara de presión para proporcionar N-[(2S)-2-amino-4-metilpentil]carbamato de *terc*-butilo que, a continuación, se hizo reaccionar con 5-bromo-2,4-dicloropirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 0,94 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 1,32 - 1,51 (m, 11 H) 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 3,28 (t, *J*=5,86 Hz, 2 H) 4,21 - 4,42 (m, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 5,84 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M + H).



A una solución de 5,0 g (12,3 mmoles) de N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo en tolueno (36 ml) y trietilamina (7,2 ml) se añadieron, en atmósfera de nitrógeno, 2,8 ml (19,7 mmoles) de 3,3-dietoxiprop-1-ino, 1,1 g (1,23 mmoles) de Pd₂(dba)₃ y 3,8 g (12,3 mmoles) de trifenilarsina. El contenido se calentó a 70 grados durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ y, a continuación, se concentró a vacío. El producto bruto se pasó por la columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (0%-30%) para proporcionar (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. LCMS (ESI) 455 (M + H).



Se sintetizó ácido 7-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-butil]-2-cloropirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 0,97 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 1,49 - 1,54 (m, 1 H) 1,56 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,98 (dd, *J*=13,91, 3,07 Hz, 1 H) 3,76 (dd, *J*=13,31, 4,13 Hz, 1 H) 4,38 (d, *J*=14,05 Hz, 1 H) 4,90 (t, *J*=7,17 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H). LCMS (M + H) 397.

El compuesto intermedio 1D se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 0,97 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 1,34 - 1,46 (m, 1 H) 1,48 - 1,65 (m, 2 H) 3,40 (dd, *J*=13,32, 5,42 Hz, 1 H) 3,76 (dd, *J*=13,47, 4,10 Hz, 1 H) 4,76 - 4,92 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

5

Compuesto intermedio 1DA:

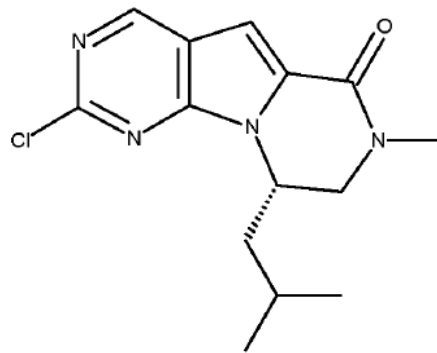
10

15

20

25

30



El compuesto intermedio 1DA se sintetizó de manera similar a la descrita para 1CA. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 0,97 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H) 1,37 - 1,68 (m, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,56 (d, *J*=13,47 Hz, 1 H) 4,00 (dd, *J*=13,32, 4,25 Hz, 1 H) 4,82 - 4,94 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H). LCMS (ESI) 293 (M + H).

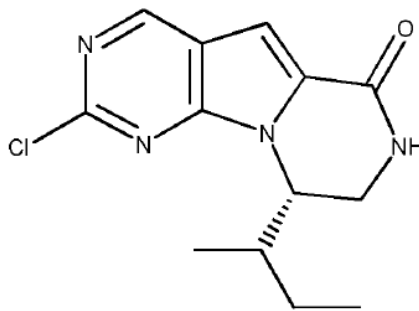
35

Compuesto intermedio 1E:

40

45

50

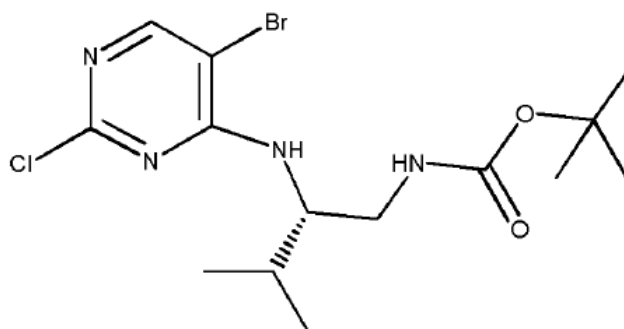


N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo

55

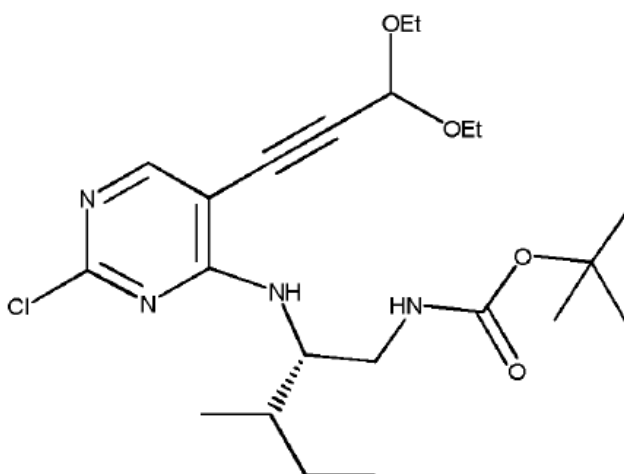
60

65



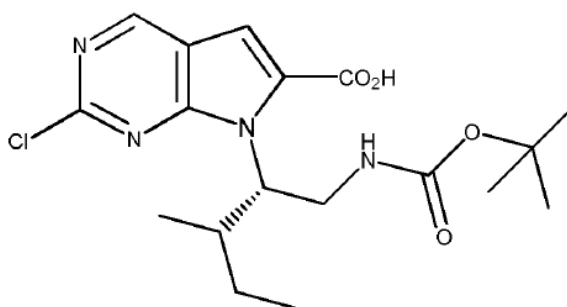
El compuesto intermedio I se hidrogenó utilizando Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno a 50 psi en un recipiente a presión para proporcionar N-[(2S)-2-amino-3-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo que se hizo reaccionar con 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 6 H) 1,11 - 1,20 (m, 1 H) 1,34 (s, 9 H) 1,44 - 1,54 (m, 1 H) 1,64 - 1,72 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 1 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 4,11 - 4,21 (m, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 5,92 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407.

N-[(2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]-3-metilpentil]carbamato de *terc*-butilo



Se sintetizó N-[(2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]-3-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 6 H) 1,03 (q, *J*=7,22 Hz, 3 H) 1,10 - 1,17 (m, 3 H) 1,25 - 1,42 (m, 11 H) 1,59 - 1,73 (m, 1 H) 3,35 - 3,47 (m, 4 H) 3,51 - 3,73 (m, 2 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 5,52 - 5,56 (m, 1 H) 6,76 - 7,03 (m, 2 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

Ácido 7-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-butil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



Se sintetizó ácido 7-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-butil]-2-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,80 (t, *J*=7,47 Hz, 3 H) 0,86 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H) 1,06 - 1,30 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H) 1,79 - 1,96 (m, 1 H) 3,95 (dd, *J*=14,05, 3,22 Hz, 1 H) 4,52 (d, *J*=14,35 Hz, 1 H) 4,61 - 4,73 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H). LCMS (ESI) 397 (M + H).

El compuesto intermedio 1E se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,74 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H) 0,89 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H)

1,00 - 1,12 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 3,55 (dd, $J=13,91, 4,83$ Hz, 1 H) 3,70 (dd, $J=13,61, 4,25$ Hz, 1 H) 4,57 (dd, $J=7,91, 4,10$ Hz, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

Compuesto intermedio 1 EA:

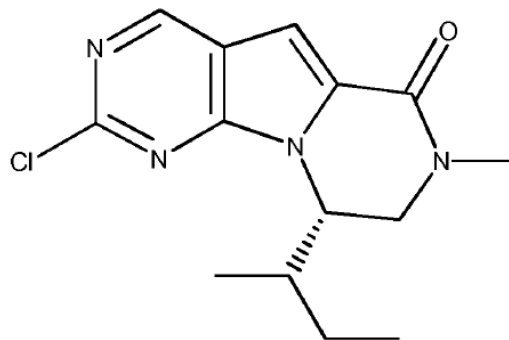
5

10

15

20

25



30

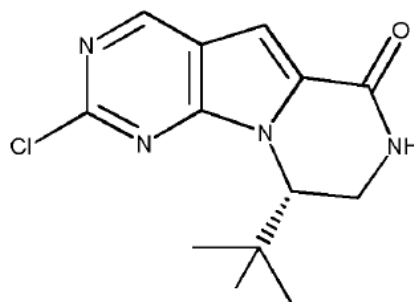
El compuesto intermedio 1EA se sintetizó de manera similar al compuesto intermedio 1CA. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 (t, $J=7,47$ Hz, 3 H) 0,84 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,07 - 1,16 (m, 2 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 3,68 (d, $J=13,76$ Hz, 1 H) 3,96 (dd, $J=13,76, 4,39$ Hz, 1 H) 4,59 - 4,70 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 293 (M + H).

Compuesto intermedio 1F

35

40

45



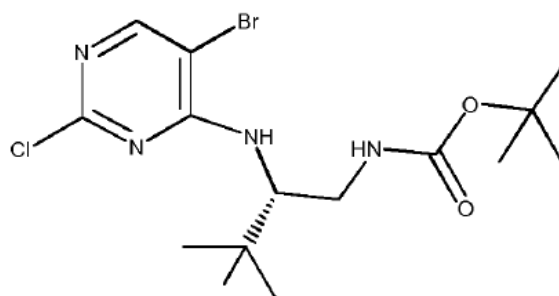
50

N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3,3-dimetil-butil]carbamato de terc-butilo

55

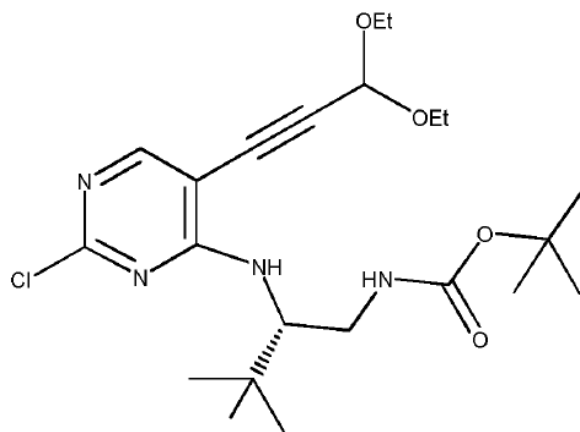
60

65



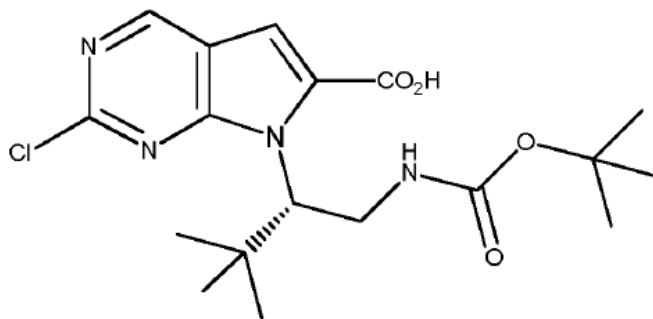
El compuesto intermedio J se hidrogenó utilizando Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno a 50 psi en un recipiente a presión para proporcionar N-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo que, a continuación, se hizo reaccionar con 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo. LCMS (ESI) 407 (M + H).

N-[(2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo



Se sintetizó N-[(2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. LCMS (ESI) 455 (M + H).

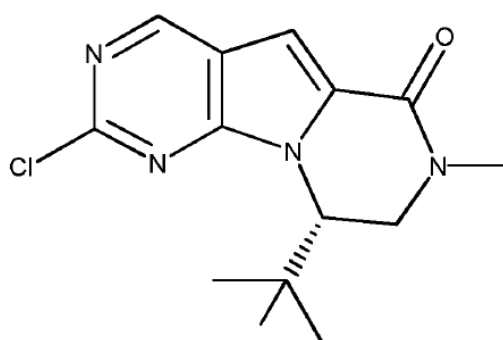
Ácido 7-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2,2-dimetil-propil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



Se sintetizó ácido 7-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2,2-dimetil-propil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. LCMS (ESI) 397 (M + H).

El compuesto intermedio 1F se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. LCMS (ESI) 279 (M + H).

Compuesto intermedio 1FA



El compuesto intermedio 1FA se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto intermedio 1CA. LCMS (ESI) 293 (M + H).

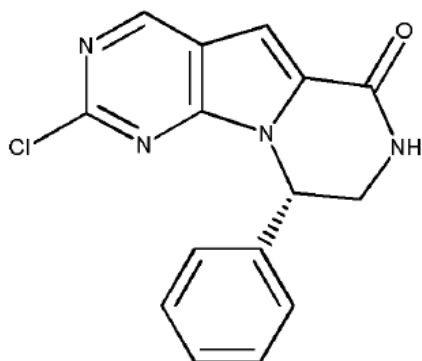
Compuesto intermedio 1G

5

10

15

20

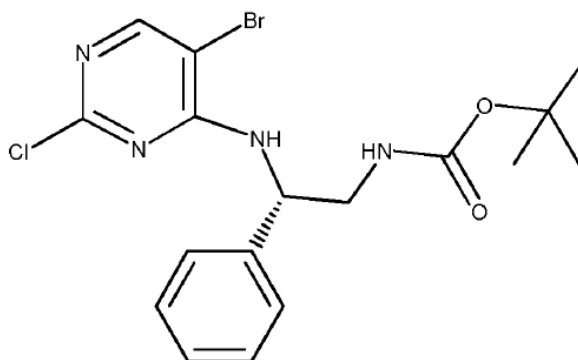


N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo

25

30

35



40

45

El compuesto intermedio J se hidrogenó utilizando Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno a 50 psi en un recipiente a presión para proporcionar N-[(2S)-2-amino-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo que a continuación se hizo reaccionar con 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar N-[(2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 3,29 - 3,50 (m, 2 H) 5,12 - 5,24 (m, 1 H) 7,10 (t, *J*=5,27 Hz, 1 H) 7,21 (t, *J*=6,88 Hz, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 4 H) 7,89 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H). LCMS (ESI) 427 (M + H).

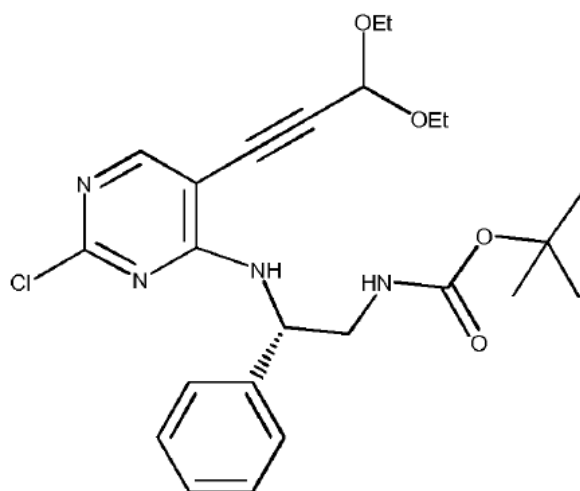
N-[(2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-ynil)pirimidin-4-il]amino]-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo

50

55

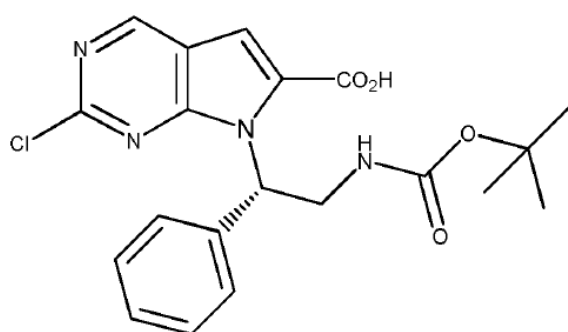
60

65



Se sintetizó N-[(2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]amino]-2-fenil-etil]carbamato de *tert*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,14 (t, *J*=7,03 Hz, 6 H) 1,32 (s, 9 H) 3,39 (s, 2 H) 3,52 - 3,61 (m, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 2 H) 5,17 - 5,26 (m, 1 H) 5,57 (s, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 4 H) 7,90 (d, *J*=7,61 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H). LCMS (ESI) 475 (M + H).

Ácido 7-[(1S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-fenil-2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

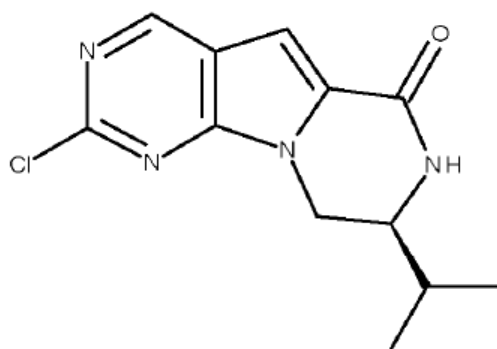


Se sintetizó ácido 7-[(1S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-fenil-etil]-2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. LCMS (ESI) 417 (M + H).

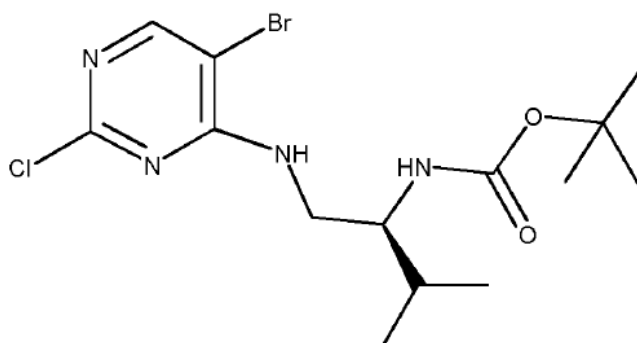
Compuesto intermedio 1G

El compuesto intermedio 1G se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 3,58 - 3,69 (m, 1 H) 4,13 (dd, *J*=13,47, 4,39 Hz, 1 H) 6,07 (d, *J*=3,81 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H) 7,19-7,31 (m, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 8,27 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H). LCMS (ESI) 299 (M + H).

Compuesto intermedio 1H

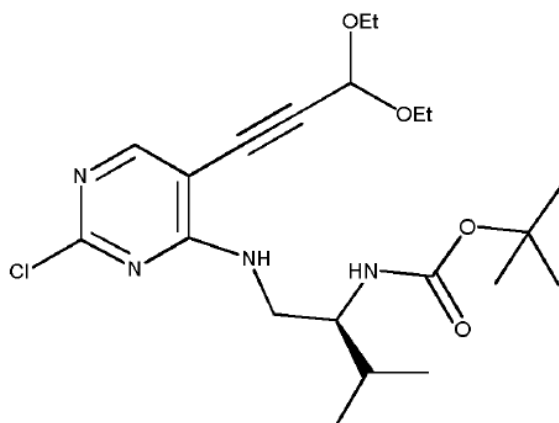


N-[(1S)-1-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]metil]-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo



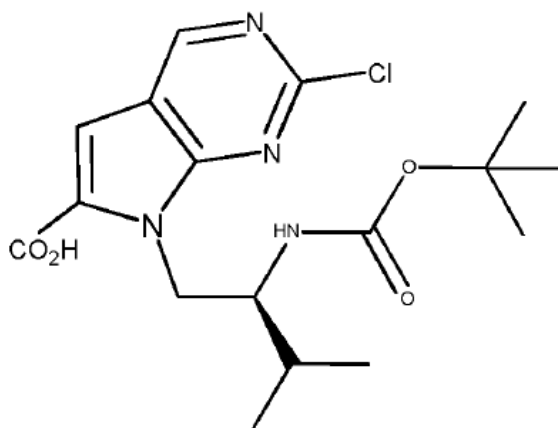
Se sintetizó N-[(1S)-1-[[[5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il]amino]metil]-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo utilizando 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y el compuesto intermedio E utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,02 (m, 6 H) 1,35 - 1,45 (m, 9 H) 1,75 - 1,90 (m, 1 H) 3,35 - 3,48 (m, 1 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 1 H) 4,56 (d, *J*=8,49 Hz, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

N-[(1S)-1-[[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]metil]-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo



Se sintetizó N-[(1S)-1-[[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]metil]-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,90 - 1,00 (m, 6 H) 1,18 - 1,25 (m, 6 H) 1,34 - 1,36 (m, 9 H) 1,69 - 1,90 (m, 1 H) 3,34 - 3,82 (m, 6 H) 4,53 - 4,77 (m, 1 H) 5,45 - 5,55 (m, 1 H) 6,37 (dd, *J*=15,37, 6,59 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

Ácido 7-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



Se sintetizó ácido 7-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]]-2-metil-propil-2-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,73 Hz, 3 H) 0,96 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H) 1,55 - 1,66 (m, 10 H) 4,14 (dd, *J*=13,61, 3,95 Hz, 1 H) 4,52 - 4,63 (m, 1 H) 4,84 (dd, *J*=13,61, 1,32 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H). LCMS (ESI) 383 (M + H).

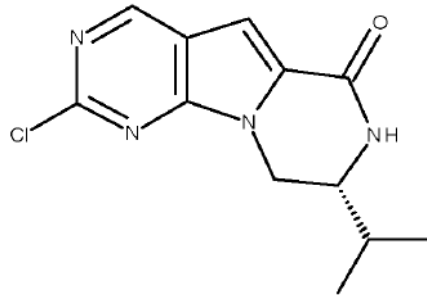
Compuesto intermedio H

El compuesto intermedio 1H se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. LCMS (ESI) 265 (M + H).

Compuesto intermedio 1I

5

10



15

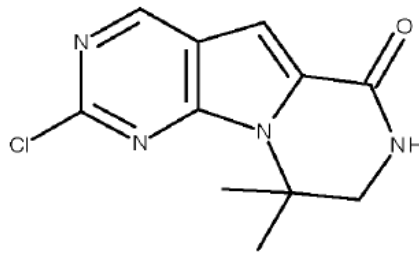
El compuesto intermedio 1I se sintetizó utilizando como materiales de partida 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y el compuesto intermedio F, y siguiendo una secuencia de etapas de síntesis similares a las del compuesto intermedio 1H. Los datos analíticos fueron coherentes con los descritos para su enantiómero (compuesto intermedio 1H). ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,88 (d, $J=6,44$ Hz, 6 H) 1,73-1,86 (m, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 2 H) 4,11 - 4,21 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 265 (M + H).

20

Compuesto intermedio 1J

25

30

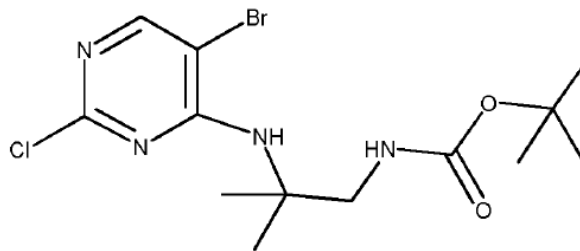


35

N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-2-metil-propil]carbamato de *terc*-butilo

40

45



50

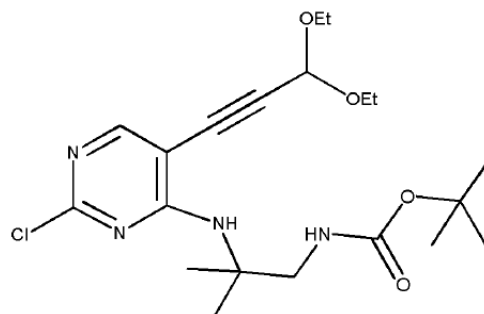
Se sintetizó N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-2-metil-propil]carbamato de *terc*-butilo utilizando 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y N-(2-amino-2-metil-propil)carbamato de *terc*-butilo utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. LCMS (ESI) 379 (M + H).

N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]-2-metil-propil]carbamato de *terc*-butilo

55

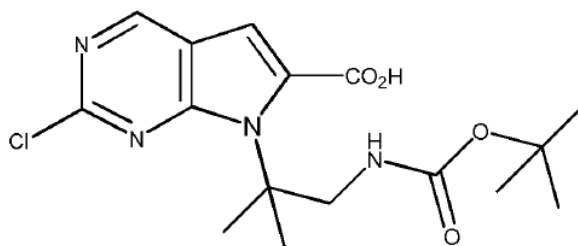
60

65



Se sintetizó N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]amino]-2-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]-4-metilpentano-1,2-diamina. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,11 - 1,22 (m, 6 H) 1,31-1,45 (m, 15 H) 3,10 - 3,24 (m, 2 H) 3,51 - 3,76 (m, 4 H) 5,60 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,33 (t, *J*=6,44 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H). LCMS (ESI) 427 (M + H).

Ácido 7-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1,1-dimetil-etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

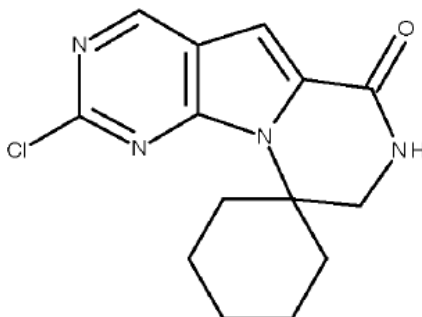


Se sintetizó ácido 7-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1,1-dimetil-etil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,43 (s, 9H) 1,73 (s, 6 H) 4,06 (s, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 9,23 (s, 1H). LCMS (ESI) 369 (M + H).

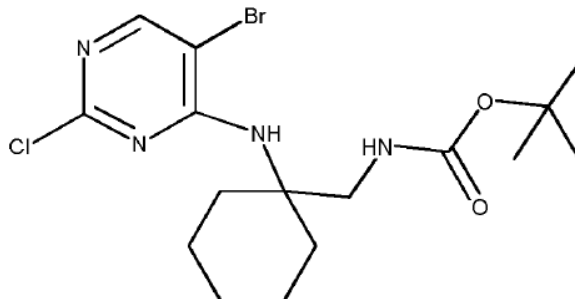
Compuesto intermedio 1J

El compuesto intermedio 1J se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 3,50 (d, *J*=2,93 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 8,46 - 8,55 (m, 1 H) 9,07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 251 (M + H).

Compuesto intermedio 1K



N-[[1-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo



Se sintetizó N-[[1-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo utilizando 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y el compuesto intermedio K utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas

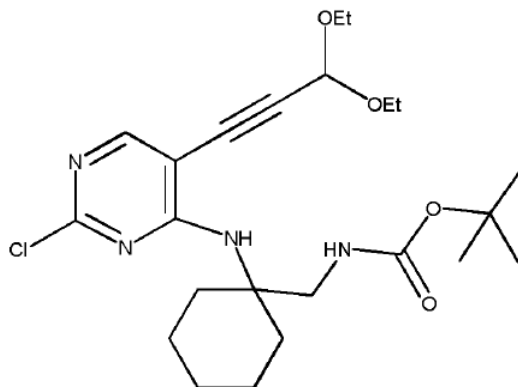
para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,18 - 1,54 (m, 17 H) 2,23 (d, $J=14,35$ Hz, 2 H) 3,36 (d, $J=6,44$ Hz, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

5 N-[[1-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo

10

15

20



25

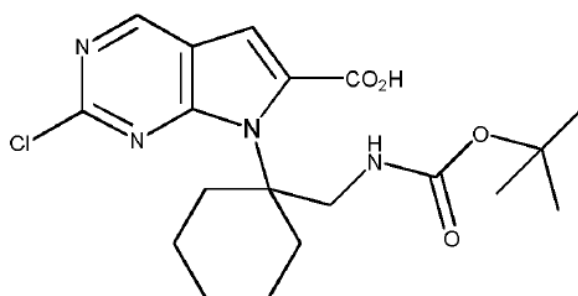
Se sintetizó N-[[1-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metil]carbamato de *tert*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,08 - 1,16 (m, 6 H) 1,17 - 1,54 (m, 17 H) 2,13 (br. s., 2 H) 3,36 (d, $J=6,73$ Hz, 2 H) 3,50-3,69 (m, 4 H) 5,72 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 5,72 (br. s., 1H) 8,17 (s, 1 H). LCMS (ESI) 467 (M + H).

30 Ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

35

40

45



50

Se sintetizó ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,37-1,54 (m, 13 H) 1,75 (br. s., 4 H) 2,74 (br. s., 2 H) 3,78 - 3,84 (m, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 409 (M + H).

55 Compuesto intermedio K

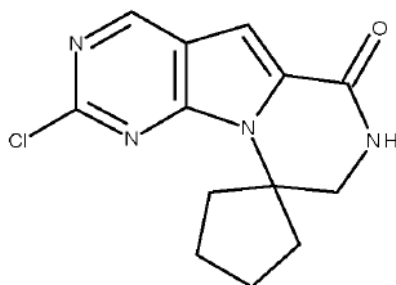
60

El compuesto intermedio 1K se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,28 (br. s., 2 H) 1,42 (br. s., 2 H) 1,70 (br. s., 4 H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 2,69 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 8,41 (br. s., 1 H) 9,04 (s, 1 H). LCMS 291 (M + H).

65 Compuesto intermedio 1L

70

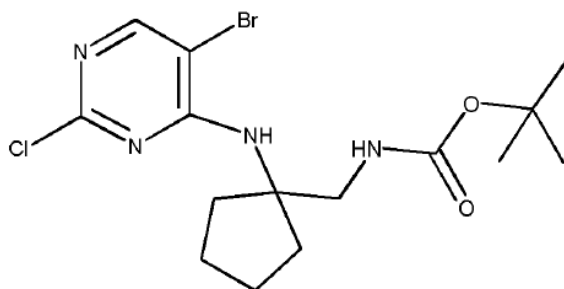
75



N-[[1-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metil]carbamato de *terc*-butilo

5

10



15

20

Se sintetizó N-[[1-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metil]carbamato de *terc*-butilo utilizando 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y el compuesto intermedio L utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 1,50 - 1,58 (m, 2 H) 1,63 - 1,78 (m, 4 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 3,25 (d, $J=6,15$ Hz, 2 H) 6,71 (s, 1 H) 7,18 (t, $J=6,29$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H). LCMS (ESI) 405 (M + H).

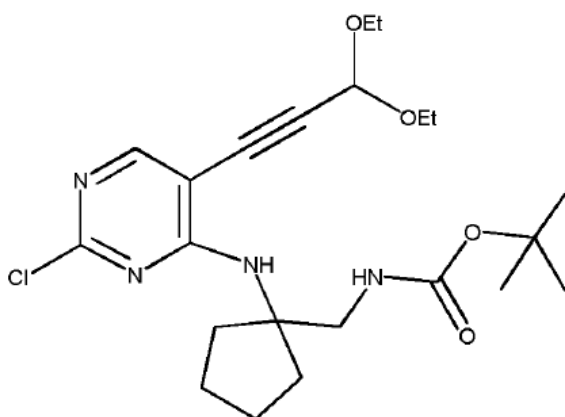
N-[[1-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metil]carbamato de *terc*-butilo

25

30

35

40



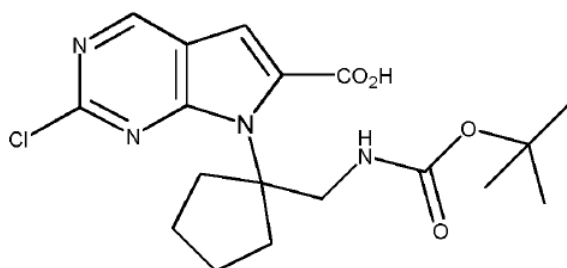
45

Se sintetizó N-[[1-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metil]carbamato de *terc*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. LCMS (ESI) 453 (M + H).

Ácido 7-[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]ciclopentil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

50

55



60

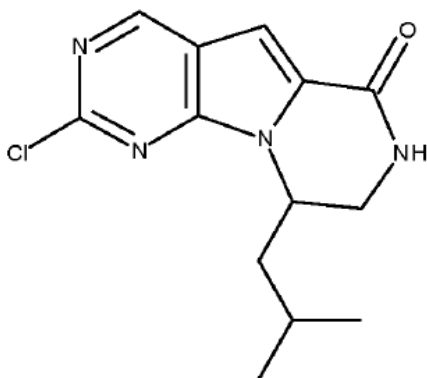
65

Se sintetizó ácido 7-[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]ciclopentil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,74 (br. s., 2 H) 1,88 (br. s., 2 H) 2,04 (br. s., 2 H) 2,41 - 2,45 (m, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 395 (M + H).

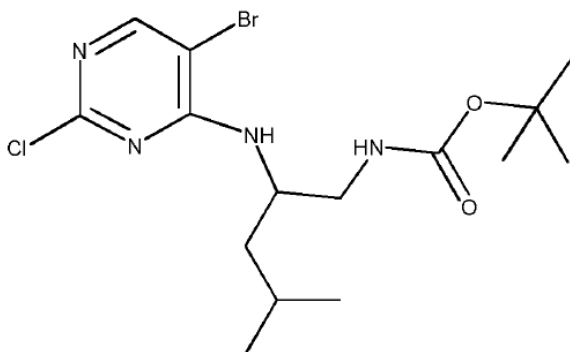
Compuesto intermedio 1L

El compuesto intermedio 1L se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 (br. s., 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,99 (d, $J=3,81$ Hz, 2 H) 2,40 (br. s., 2 H) 3,48 (d, $J=2,34$ Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 8,53 (br. s., 1 H) 9,05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 277 (M + H).

Compuesto intermedio 1M

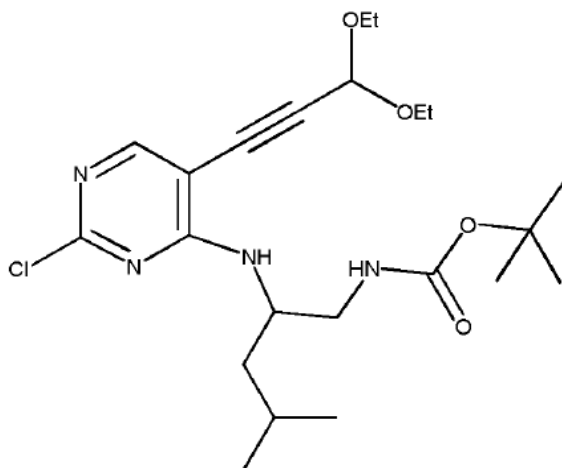


N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



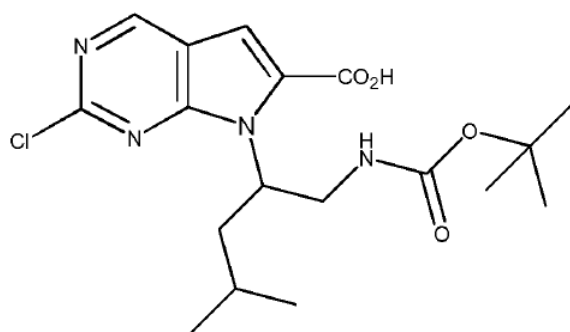
Se sintetizó N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo utilizando 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y el compuesto intermedio B utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. Los datos analíticos fueron coherentes con los descritos para el enantiómero L.

N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]amino]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



Se sintetizó N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]amino]-4-metil-pentil]carbamato de *tert*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis del N-[2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-iril)pirimidin-4-il]amino]etil]carbamato de *tert*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,21 - 1,31 (m, 12 H) 1,38 - 1,46 (m, 11 H) 1,70 (m, 1H) 3,24 (m, 2 H) 3,65 - 3,82 (m, 4 H) 4,86 (br s., 1H), 5,65 (s, 1 H) 5,85 (br s., 1H) 6,94 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

Ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-butil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

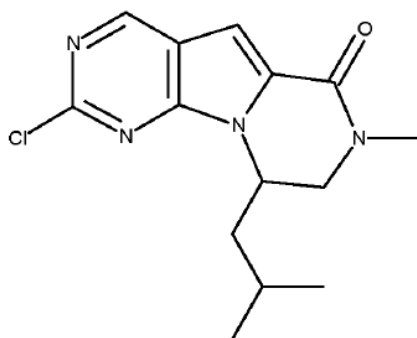


Se sintetizó ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-butil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. Los datos analíticos fueron coherentes con los descritos para el isómero L.

Compuesto intermedio 1M

El compuesto intermedio 1M se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. Los datos analíticos fueron coherentes con los descritos para el isómero L.

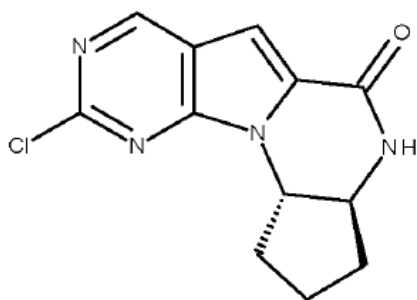
Compuesto intermedio 1MA



A una solución de compuesto intermedio 1M (100 mg, 0,00024 moles) en DMF (3,0 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite), (27,6 mg, 3 eq.). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (30 µl, 2 eq.). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de solución saturada de NaHCO₃, se añadió acetato de etilo. La separación de la capa orgánica seguida de secado con sulfato de magnesio y concentración a vacío proporcionó el compuesto intermedio 1MA. Los datos analíticos fueron similares al compuesto intermedio 1DA.

Compuesto intermedio 1N

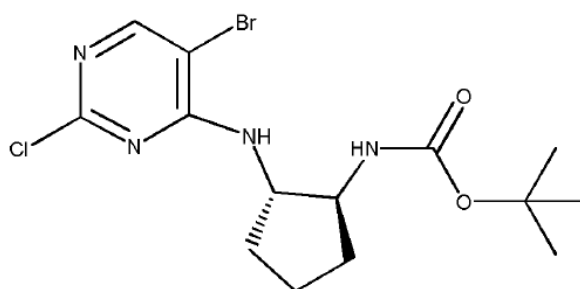
5



10

15 N-[(1S,2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo

20



25

30

Se sintetizó N-[(1S,2S)-2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo tratando N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo con 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando condiciones de reacción análogas a las descritas para el N-[2-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 9 H) 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 1,56 - 1,65 (m, 2 H) 1,80 - 1,88 (m, 1 H) 1,96 - 2,01 (m, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 4,03 - 4,09 (m, 1 H) 6,91 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H). LCMS (ESI) 391 (M + H).

35

N-[(1S,2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo

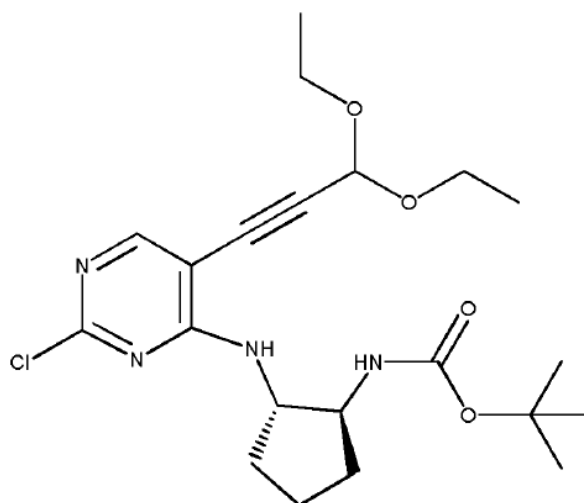
40

45

50

55

60



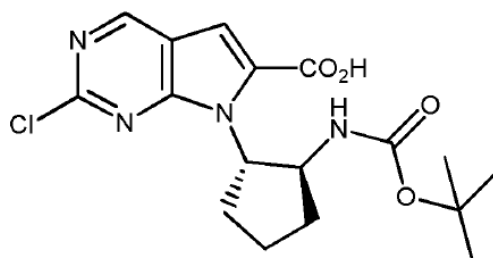
65

Se sintetizó N-[(1S,2S)-2-[[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo utilizando condiciones experimentales similares a las utilizadas en la síntesis de la (2S)-N2-[2-cloro-5-(3,3-dietoxiprop-1-inil)pirimidin-4-il]-4-metil-pentano-1,2-diamina. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (t, 6 H) 1,28

(s, 9 H) 1,42 - 1,52 (m, 2 H) 1,58 - 1,65 (m, 2 H) 1,81 - 1,90 (m, 1 H) 1,99 - 2,08 (m, 1 H) 3,49 - 3,60 (m, 2 H) 3,63 - 3,71 (m, 2 H) 3,84 - 3,93 (m, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 5,53 (s, 1 H) 6,96 (d, $J=7,90$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H). LCMS (ESI) 439 (M + H).

5 Ácido 7-[(1S,2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

10



15

20 Se sintetizó ácido 7-[(1S,2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el ácido 7-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metil-propil]-2-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,41 - 1,52 (m, 9 H) 1,55 - 1,68 (m, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,26 - 2,35 (m, 1 H) 2,71 - 2,89 (m, 1 H) 4,01 - 4,16 (m, 1 H) 4,28 - 4,45 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 381 (M + H).

25

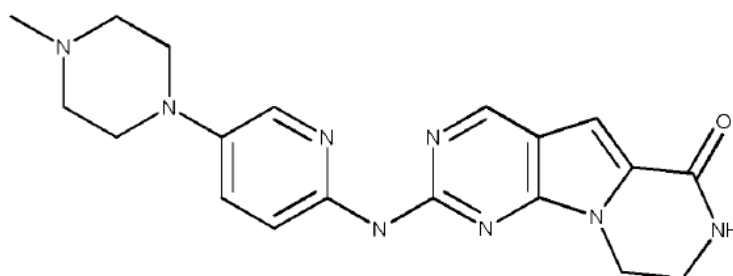
Compuesto intermedio 1N

30 El compuesto intermedio 1N se sintetizó utilizando una secuencia de síntesis análoga a la descrita para el compuesto intermedio 1A. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,48 - 1,60 (m, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 3 H) 1,99 - 2,08 (m, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 3,99 - 4,12 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 263 (M + H).

Ejemplo 3 - Compuestos de ejemplo

35 **Compuesto 1**

40



45

50

55 A 0,050 g (0,225 mmoles) de cloro lactama tricíclica en dioxano (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,052 g (1,2 eq., 0,270 mmoles) de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina seguido de adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,5 mg), BINAP (25 mg) y *tert*-butóxido sódico (31 mg, 0,324 mmoles). El contenido del matraz se desgasificó durante 10 minutos y, a continuación, se calentó a 100 grados durante 12 horas. El producto de reacción bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (0%-15%) para proporcionar el producto deseado (26 mg). A este compuesto disuelto en DCM/MeOH (10%) se añadió HCl 3N en isopropanol (2 eq.) y se agitó durante la noche. La concentración a vacío proporcionó la sal de clorhidrato. ^1H RMN (d_6 -DMSO) 11,13 (brs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (br m 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (brm, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ESI) 379 (M + H).

60

Compuesto 2

65

5

10

15

20

25

30

35

40

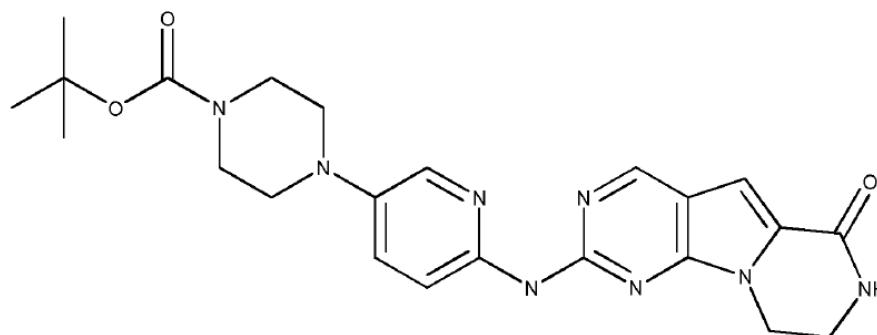
45

50

55

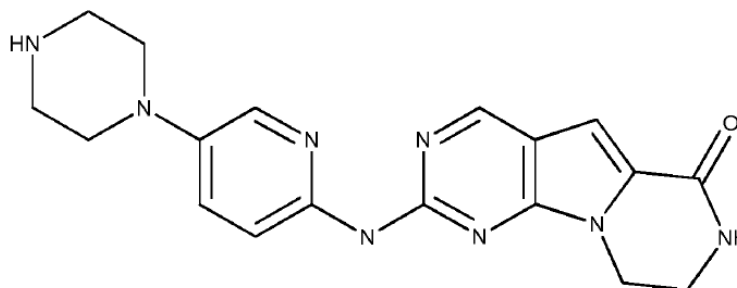
60

65



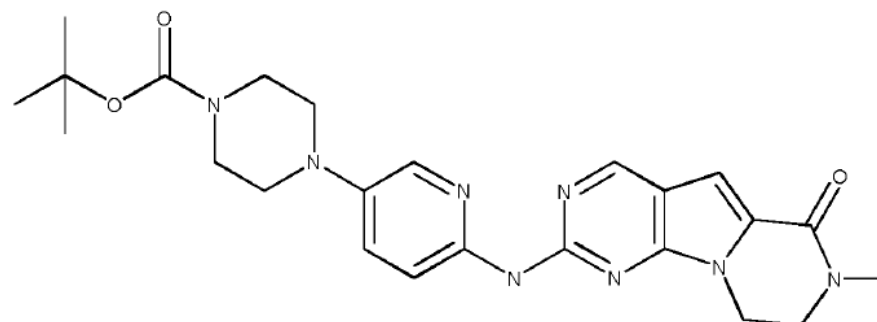
A 0,075 g (0,338 mmoles) de cloro lactama tricíclica en 3,5 ml de dioxano en atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,098 g (1,05 eq.) de 4-(6-amino-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo seguido de adición de Pd₂(dba)₃ (27 mg) y BINAP (36 mg) y *tert*-butóxido sódico (45 mg). El contenido se calentó a reflujo durante 11 horas. El producto de reacción bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (0%-10%) para proporcionar el producto deseado (32 mg). ¹H RMN (d₆-DMSO) 9,48 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,05 (m, 4H). LCMS (ESI) 465 (M + H).

Compuesto 3



A una solución de Compuesto 2 (23 mg) en DCM/MeOH al 10% se añadieron 10 ml de una solución 3M de HCl en isopropanol. El contenido se agitó durante la noche durante 16 horas. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó la sal de clorhidrato. ¹H RMN (d₆-DMSO) 9,01 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,25 (m, 4H). LCMS (ESI) 465 (M + H).

Compuesto 4



A 0,080 g (0,338 mmoles) de cloro-N-metil amida tricíclica en 3,5 ml de dioxano en atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,102 g (1,1 eq.) de 4-(6-amino-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo seguido de adición de Pd₂(dba)₃ (27 mg), BINAP (36 mg) y *tert*-butóxido sódico (45 mg). El contenido se calentó a reflujo durante 11 horas. El producto bruto se purificó utilizando cromatografía en columna con un eluyente de diclorometano/metanol (0%-5%) para proporcionar el producto deseado (44 mg). ¹H RMN (d₆-DMSO) 9,49 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (m, 1H),

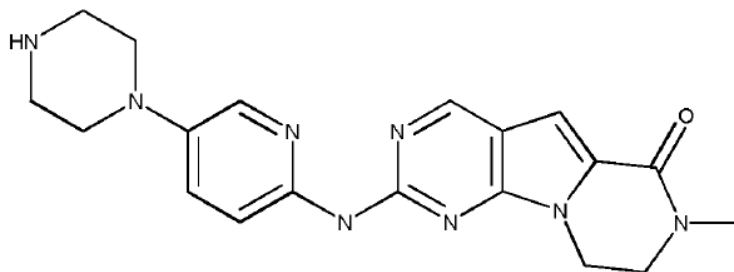
8,02 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). LCMS (ESI) 479 (M + H).

Compuesto 5

5

10

15



20

A 32 mg del compuesto 4 se añadieron 10 ml de HCl 3N en isopropanol y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 16 horas. La concentración dio la sal de clorhidrato. ^1H RMN (d₆-DMSO) 9,13 (m, 2H), 8,11 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,08 (s, 3H). LCMS (ESI) 379 (M + H).

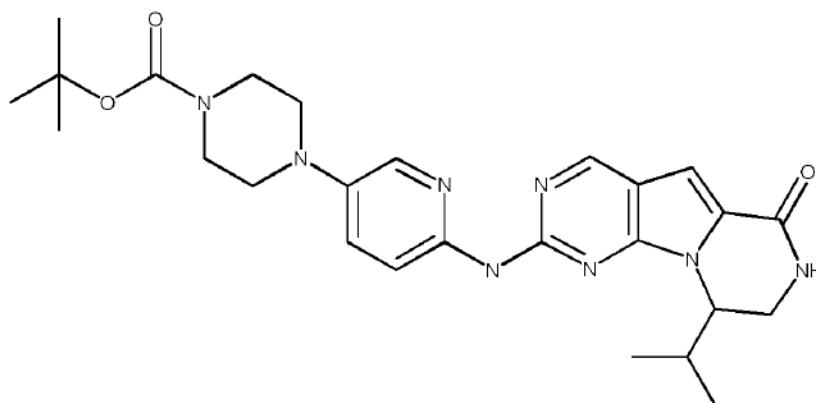
Compuesto 6

25

30

35

40



45

Se sintetizó el compuesto 6 utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para el compuesto 2. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,01 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,35 - 1,48 (m, 9 H) 2,16 (dd, $J=14,64, 6,73$ Hz, 1 H) 3,00 - 3,14 (m, 4 H) 3,40 - 3,51 (m, 4 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 4,44 (dd, $J=7,90, 3,81$ Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,46 (dd, $J=8,93, 2,78$ Hz, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 8,31 (dd, $J=9,08, 1,46$ Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H). LCMS (ESI) 507 (M + H).

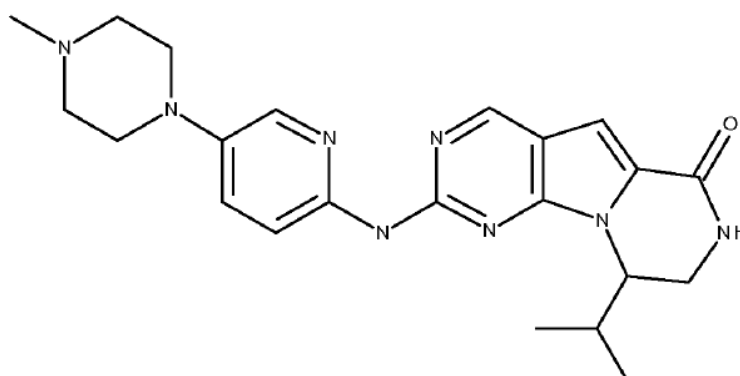
Compuesto 7

50

55

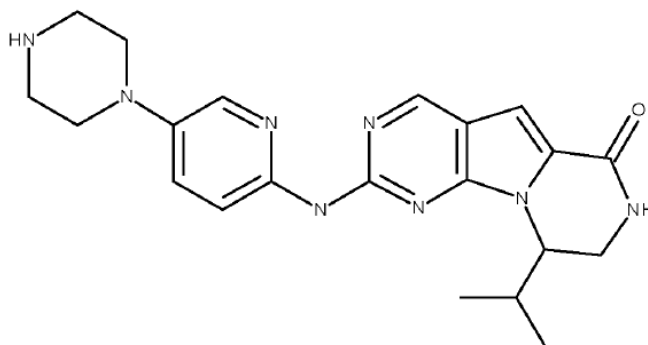
60

65



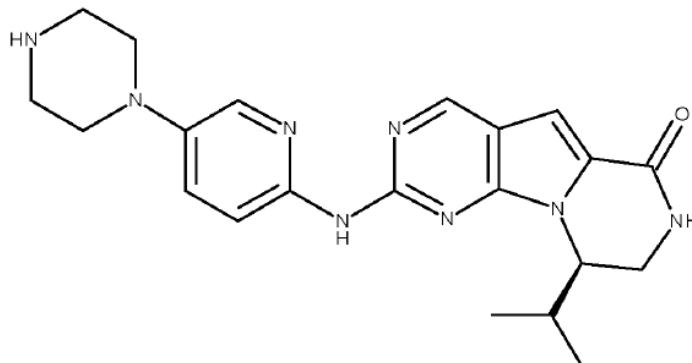
El compuesto 7 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para el compuesto 1, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,77 - 0,86 (m, 3 H) 0,96 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,37 - 3,79 (m, 8 H) 4,00 (dd, $J=13,61, 4,54$ Hz, 2 H) 4,63 - 4,73 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 7,99 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 9,41 (br. s., 2 H) 11,76 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 421 (M + H).

Compuesto 8



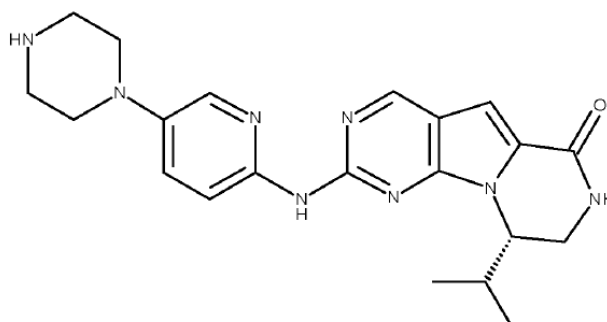
El compuesto 8 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. Los datos de caracterización (RMN y LCMS) fueron coherentes con los presentados para el compuesto 9.

Compuesto 9



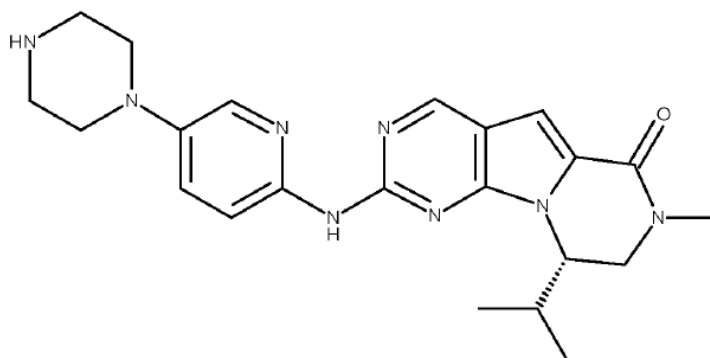
El compuesto 9 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,79 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,01 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 2,18 (dd, $J=14,49, 7,17$ Hz, 1 H) 3,18 - 3,84 (m, 10 H) 4,53 - 4,71 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 9,46 (s, 2 H) 11,80 (s, 1 H) LCMS (ESI) 407 (M+H).

Compuesto 10



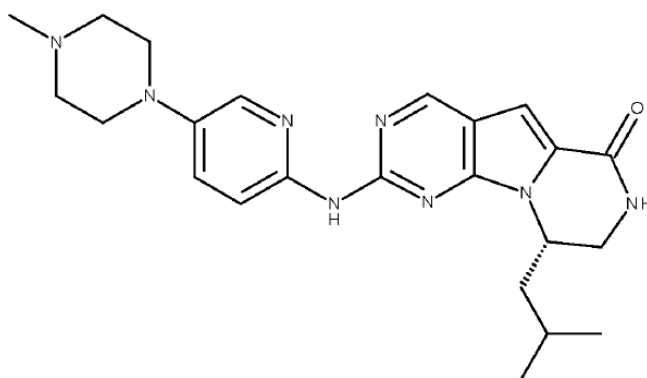
El compuesto 10 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,77 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H) 0,99 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 3,18 - 3,81 (m, 10 H) 4,54 - 4,69 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,63 (d, $J=9,08$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=2,63$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,33 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 9,43 (s, 2 H) 11,77 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M+H).

Compuesto 11



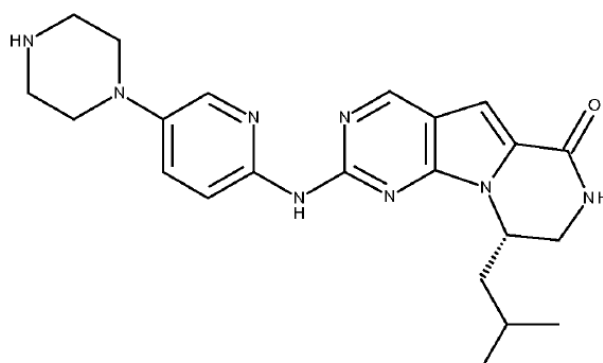
El compuesto 11 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,84 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 0,98 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,22 - 3,81 (m, 8 H) 4,01 (dd, $J=13,61, 4,25$ Hz, 2 H) 4,59 - 4,72 (m, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,96 - 8,10 (m, 2 H) 9,08 (s, 1 H) 9,22 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

Compuesto 12



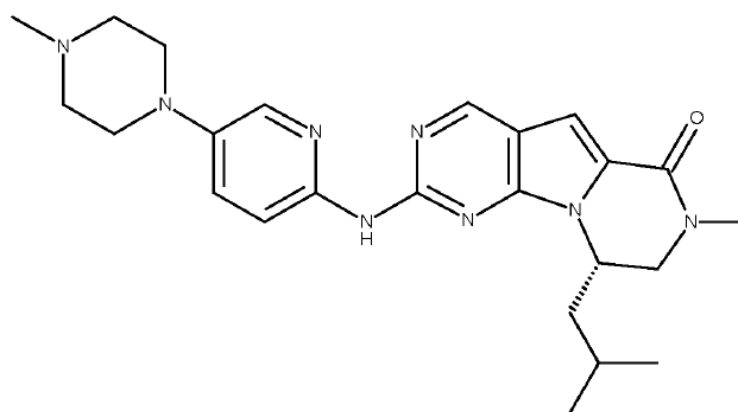
El compuesto 12 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para el compuesto 1, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,85 (d, $J=4,98$ Hz, 3 H) 0,95 (d, $J=4,98$ Hz, 3 H) 1,42 - 1,70 (m, 3 H) 2,77 (d, $J=2,93$ Hz, 3 H) 3,07 - 4,14 (m, 10 H) 4,95 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,66 (d, $J=9,66$ Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,33 (d, $J=4,68$ Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 11,38 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

Compuesto 13



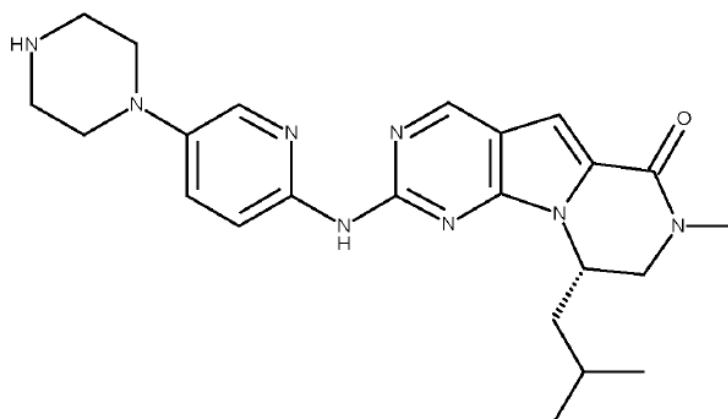
El compuesto 13 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,87 (d, $J=6,15$ Hz, 3 H) 0,94 (d, $J=6,15$ Hz, 3 H) 1,57 (d, $J=84,61$ Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,13 - 3,55 (m, 8 H) 3,69 (d, $J=78,17$ Hz, 2 H) 4,90 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,63 - 7,85 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,20 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

Compuesto 14



El compuesto 14 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para el compuesto 1, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,85 (d, $J=6,44$ Hz, 3 H) 0,95 (d, $J=6,44$ Hz, 3 H) 1,43 - 1,70 (m, 3 H) 2,78 (d, $J=2,93$ Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,24 - 3,84 (m, 8 H) 4,01 (d, $J=9,66$ Hz, 2 H) 4,89 - 5,01 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,91 - 8,05 (m, 2 H) 9,03 (s, 1 H) 10,96 - 11,55 (m, 2 H). LCMS (ESI) 449 (M+H).

Compuesto 15



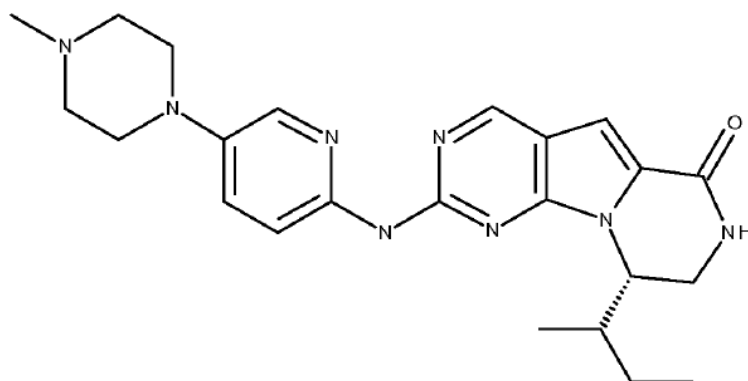
El compuesto 15 se sintetizó utilizando condiciones experimentales similares a las descritas para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,83 - 0,88 (d, $J=6,15$ Hz, 3 H) 0,95 (d, $J=6,15$ Hz, 3 H) 1,40 - 1,71 (m, 3 H) 3,28 - 3,83 (m, 8 H) 4,00 (d, $J=3,22$ Hz, 2 H) 4,91 - 5,08 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,68 (d, $J=9,66$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,40 (s, 2 H) 11,59 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

Compuesto 16

5

10

15



20

25

A 0,060 g (0,205 mmoles) del compuesto intermedio IE, se añadieron 35,42 mg (0,9 eq.) de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina seguido de adición de 1,4-dioxano (3 ml). Después de desgasificar con nitrógeno, se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg), BINAP (16 mg) y *tert*-butóxido sódico (24 mg). A continuación, el contenido se calentó a 90 grados en un microondas CEM Discovery durante 3 horas. A continuación, la reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó mediante elución con DCM/MeOH (0%-15%) para proporcionar el compuesto 16. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 (t, $J=7,47$ Hz, 3 H) 0,91 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,04 - 1,20 (m, 2 H) 1,80 - 1,98 (m, 1 H) 2,77 (d, $J=3,81$ Hz, 3 H) 2,94 - 3,90 (m, 10 H) 4,54 - 4,68 (m, 1 H) 7,06 - 7,23 (m, 2 H) 7,56 - 7,75 (m, 1 H) 7,90 - 8,12 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 10,98 - 11,74 (m, 2 H). LCMS (ESI) 435 (M + H).

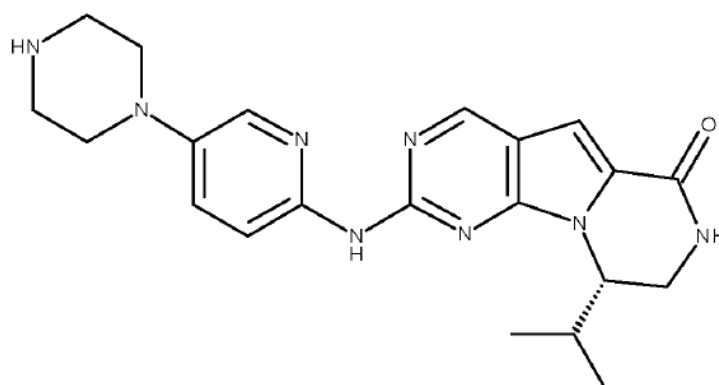
Compuesto 17

30

35

40

45



50

El compuesto 17 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 0,90 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,07 - 1,15 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 3,17 - 3,75 (m, 10 H) 4,58 - 4,67 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,28 (d, $J=4,10$ Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,39 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

Compuesto 18

55

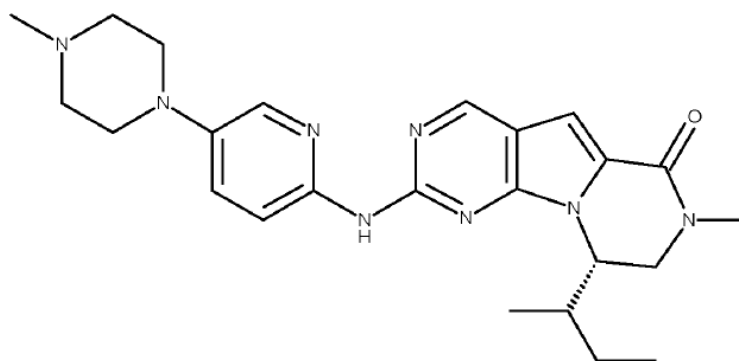
60

65

5

10

15



20

El compuesto 18 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,78 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 0,86 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,13 - 1,21 (m, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H) 2,77 (d, $J=4,39$ Hz, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,11 - 3,84 (m, 8 H) 3,98 (dd, $J=13,61$, 4,25 Hz, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 11,26 (s, 1 H) 11,66 (s, 1 H). LCMS (ESI) 449 (M+H).

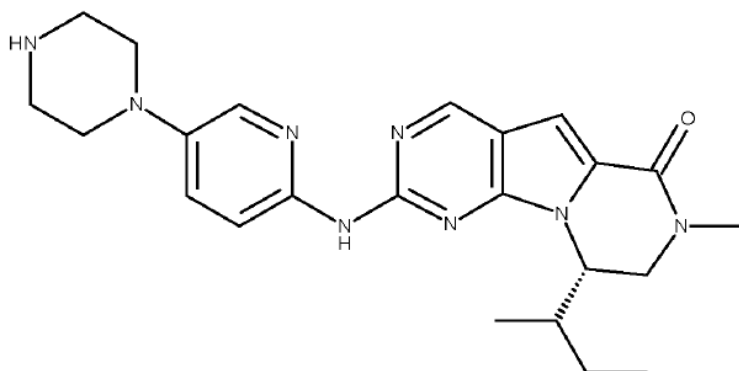
Compuesto 19

25

30

35

40



45

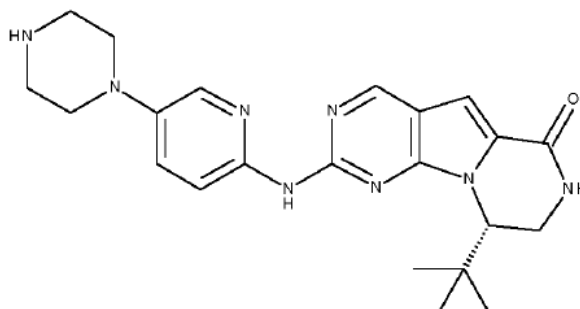
El compuesto 19 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,78 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 0,85 (d, $J=6,73$ Hz, 3 H) 1,10 - 1,27 (m, 2 H) 1,82 - 1,99 (m, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 3,28 - 3,77 (m, 8 H) 3,97 (dd, $J=13,91$, 4,54 Hz, 2 H) 4,62 - 4,75 (m, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 1 H) 7,62 - 7,75 (m, 1 H) 7,94 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,29 (s, 2 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

Compuesto 20

50

55

60



65

El compuesto 20 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,96 (s, 9 H) 3,15 - 3,87 (m, 10 H) 4,42 - 4,53 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,11 - 8,21 (m, 1 H) 8,79 - 8,98 (m, 2 H) 9,25 (s, 2 H) 9,88 (s, 1 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

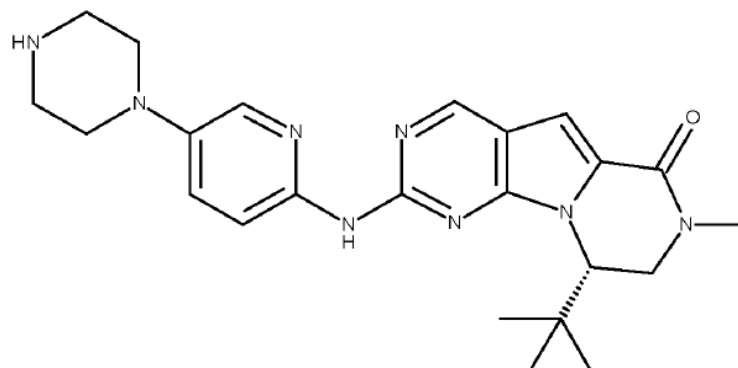
Compuesto 21

5

10

15

20



25

El compuesto 21 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (s, 9 H) 2,79 (d, $J=4,10$ Hz, 3 H) 3,06 - 3,86 (m, 10 H) 4,56 - 4,67 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=2,63$ Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

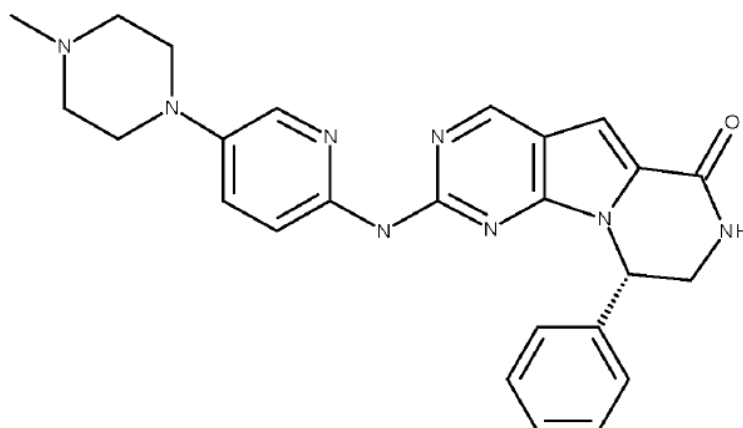
Compuesto 22

30

35

40

45



50

El compuesto 22 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 - 2,81 (m, 3 H) 3,12 - 3,16 (m, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 4 H) 3,60 - 3,69 (m, 2 H) 3,72 - 3,79 (m, 1 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H) 6,06 - 6,09 (m, 1 H) 6,90 (d, $J=7,61$ Hz, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 1 H) 7,92 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

Compuesto 23

55

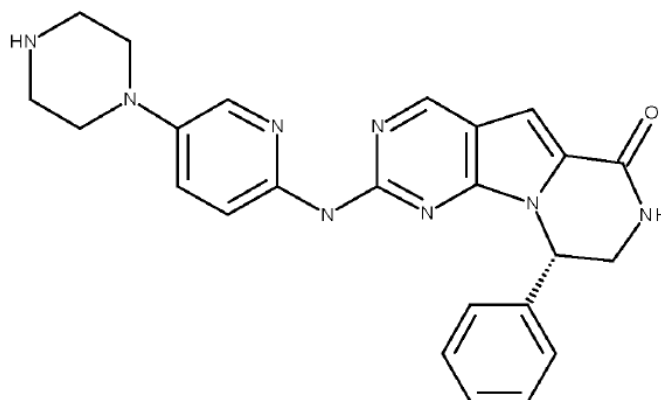
60

65

5

10

15



20

El compuesto 23 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 (s, 4 H) 3,35 - 3,67 (m, 5 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 6,13 (s, 1 H) 6,90 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 3 H) 7,36 (s, 1 H) 7,48 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 1 H) 8,25 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 11,77 (br, s., 1H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

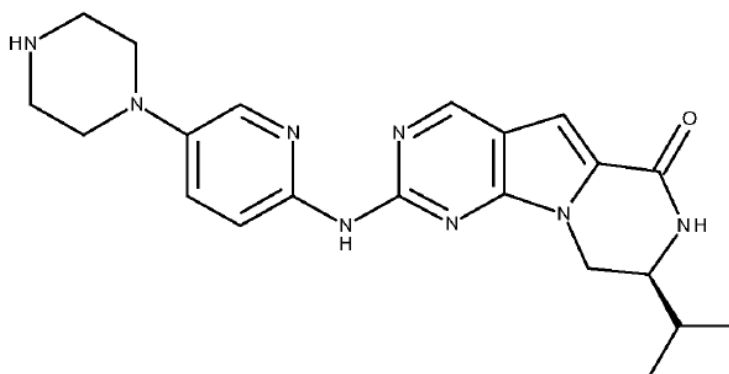
25

Compuesto 24

30

35

40



45

El compuesto 24 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (d, $J=6,15$ Hz, 6 H) 1,72 - 1,89 (m, 1 H) 3,15 - 3,92 (m, 9 H) 4,10 - 4,46 (m, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,59 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,13 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,67 (s, 2 H) 11,91 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M + H).

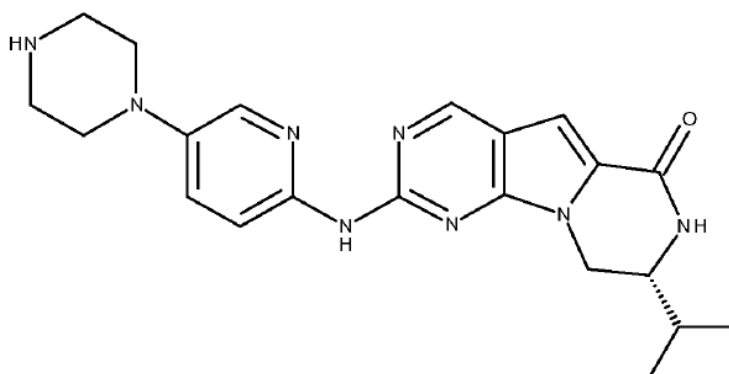
50

Compuesto 25

55

60

65



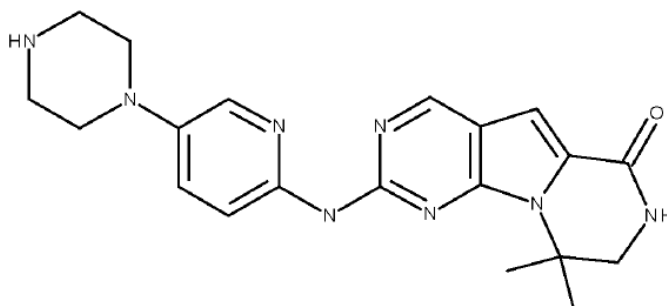
El compuesto 25 se sintetizó de manera similar al compuesto 24 y se convirtió en una sal de HCl. Los datos de caracterización (RMN y LCMS) fueron similares a los obtenidos para el enantiómero compuesto 24.

Compuesto 26

5

10

15



20

El compuesto 26 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,78 (s, 6 H) 3,40 - 3,53 (m, 6 H) 3,64 - 3,73 (m, 4 H) 7,27 (s, 1 H) 7,66 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 9,11 (s, 1 H) 9,45 (br. s., 2 H) 11,62 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

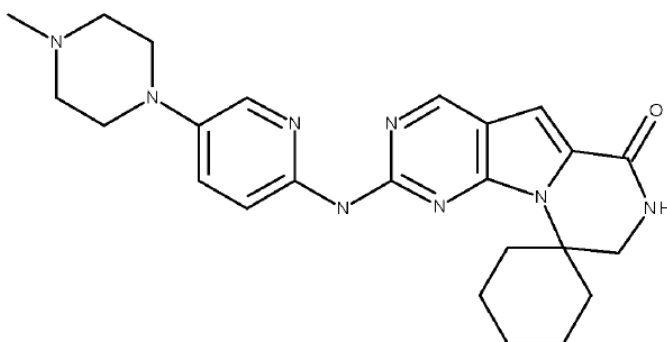
25

Compuesto 27

30

35

40



45

El compuesto 27 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 (br. s., 6 H) 1,72 (br. s., 2 H) 1,92 (br. s., 2 H) 2,77 (br. s., 3 H) 3,18 (br. s., 2 H) 3,46 (br. s., 2 H) 3,63 (br. s., 2 H) 3,66 (d, $J=6,15$ Hz, 2 H) 3,80 (br. s., 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,63 (br. s., 2 H) 7,94 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,39 (br. s., 1 H) 9,08 (br. s., 1 H) 11,59 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

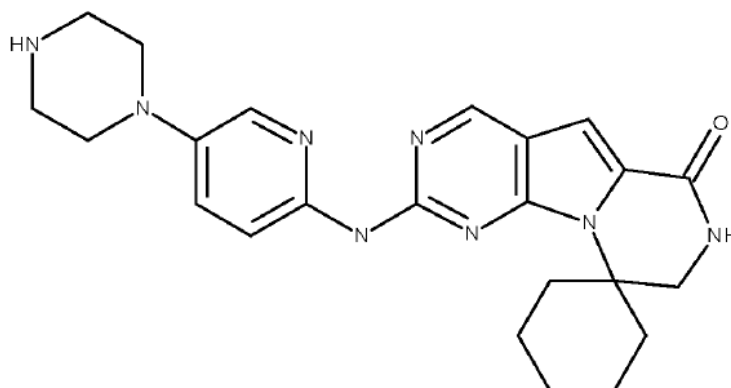
Compuesto 28

50

55

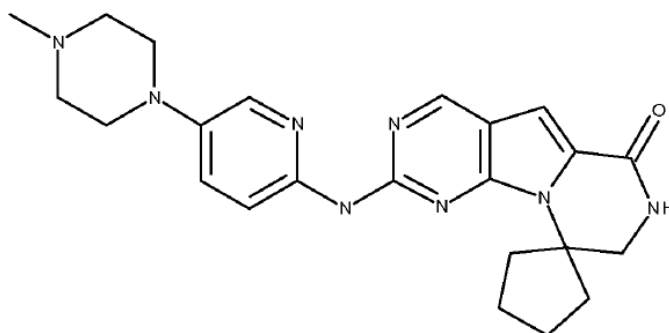
60

65



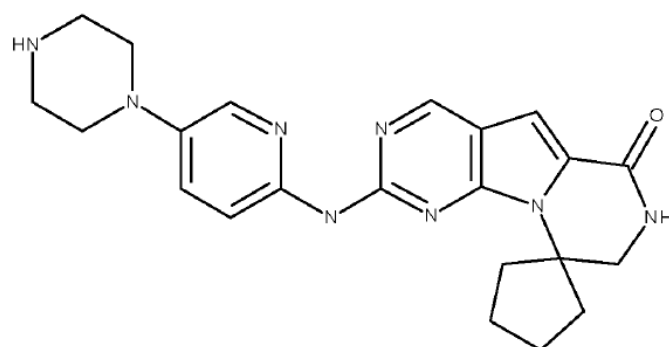
El compuesto 28 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. $^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 - 1,64 (m, 6 H) 1,71 (br. s., 2 H) 1,91 (br. s., 2 H) 2,80 (br. s., 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,41 (br. s., 4 H) 3,65 (br. s., 4 H) 7,26 (br. s., 1 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,94 (br. s., 1 H) 8,13 (br. s., 1 H) 8,40 (br. s., 1 H) 9,09 (br. s., 1 H) 9,62 (br. s., 1 H) 11,71 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

Compuesto 29



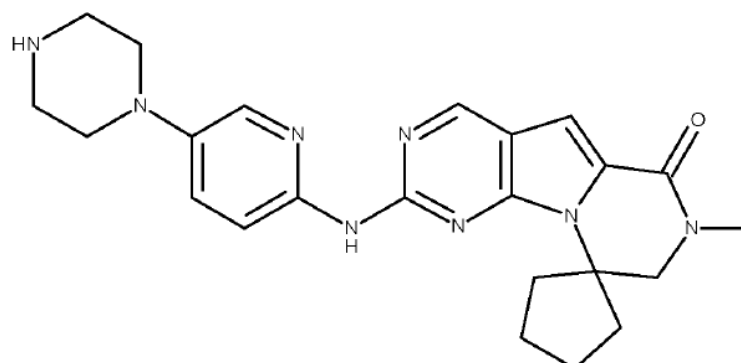
El compuesto 29 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. $^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 2,49 - 2,58 (m, 2 H) 2,79 (d, $J=3,81$ Hz, 3 H) 3,06 - 3,18 (m, 4 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 3,73 - 3,83 (m, 2 H) 4,04 - 4,12 (m, 2 H) 7,17 (br. s., 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,70 - 7,92 (m, 2 H) 7,96 (br. s., 1 H) 8,41 (br. s., 1 H) 8,98 (br. s., 1 H) 10,77 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

Compuesto 30



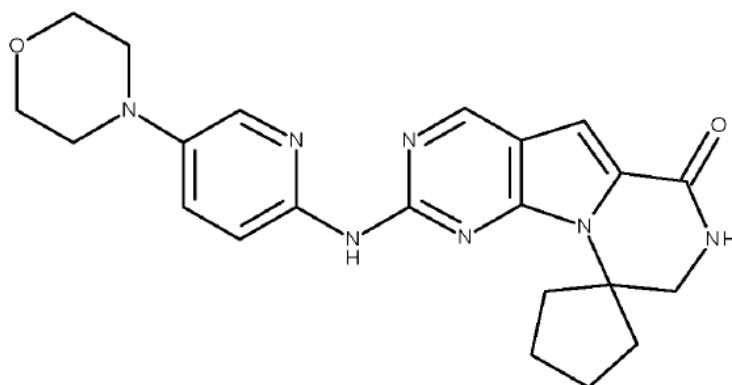
El compuesto 30 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. $^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,84 - 1,92 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,48 - 2,56 (m, 2 H) 3,22 (br. s., 4 H) 3,42 - 3,48 (m, 4 H) 3,60 - 3,69 (m, 2 H) 4,05 - 4,13 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=13,47$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,94 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,42 (br. s., 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,15 (br. s., 2 H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

Compuesto 31



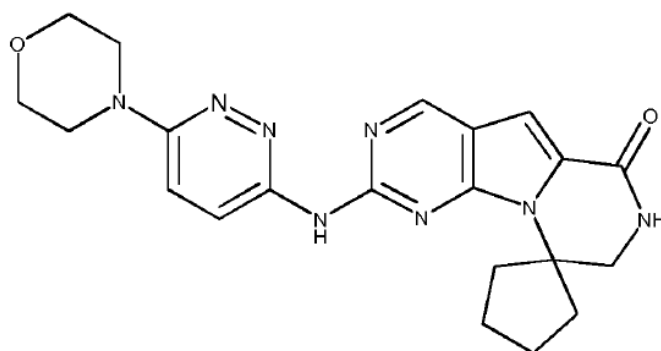
El compuesto 31 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,76 (br. s., 2 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,03 (br. s., 2 H) 2,47 - 2,58 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,22 (br. s., 4 H) 3,39 (br. s., 4 H) 3,66 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,67 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 7,93 (br. s., 1 H) 7,98 - 8,09 (m, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,34 (br. s., 2 H) 11,31 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

Compuesto 32



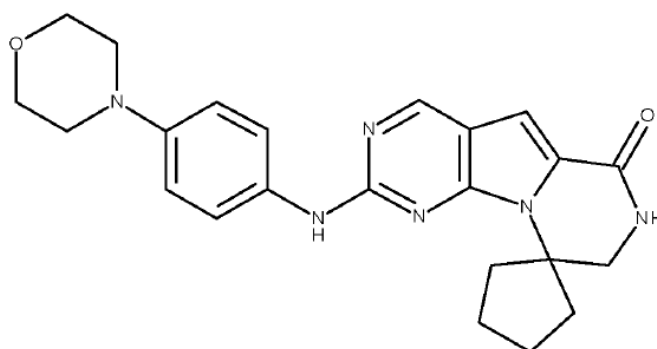
El compuesto 32 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 2 H) 2,48 - 2,57 (m, 2 H) 3,36 - 3,52 (m, 4 H) 3,60 - 3,80 (m, 6 H) 7,21 (s, 1 H) 7,53 - 7,74 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 11,19 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 420 (M+H).

Compuesto 33



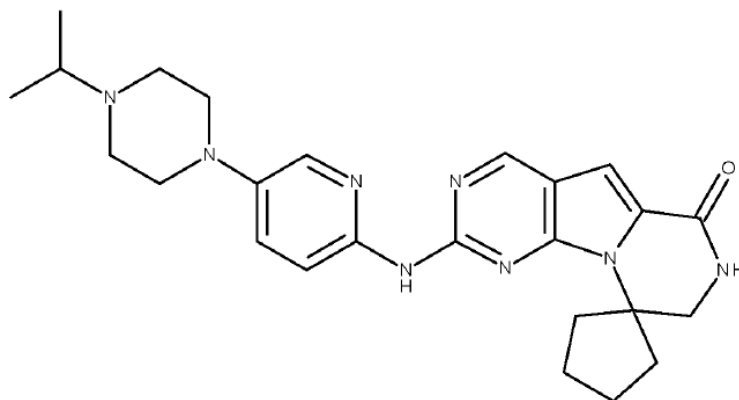
El compuesto 33 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,47 - 2,54 (m, 2 H) 3,40 - 3,58 (m, 5 H) 3,65 (dd, $J=21,67, 5,56$ Hz, 1 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,97 - 8,17 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 11,81 (s, 1 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

Compuesto 34



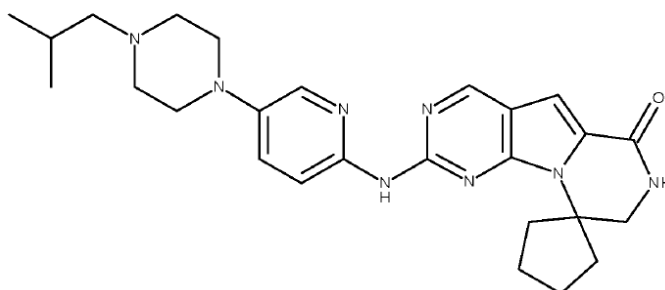
El compuesto 34 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 - 1,74 (m, 2 H) 1,80 - 1,98 (m, 4 H) 2,48 - 2,60 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 4 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 3,90 - 4,20 (m, 4 H) 7,08 (s, 1 H) 7,37 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H). LCMS (ESI) 419 (M+H).

Compuesto 35



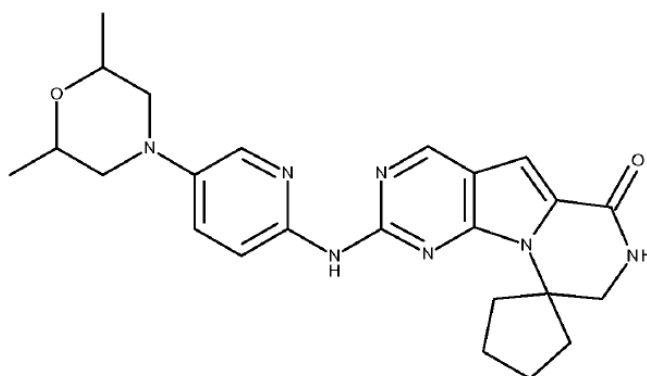
El compuesto 35 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (d, $J=5,27$ Hz, 6 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,45 - 2,55 (m, 2H) 3,25 - 3,36 (m, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 3,60 - 3,70 (m, 4 H) 3,75 - 4,15 (m, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,54 - 7,75 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H). LCMS (ESI) 461 (M+H).

Compuesto 36



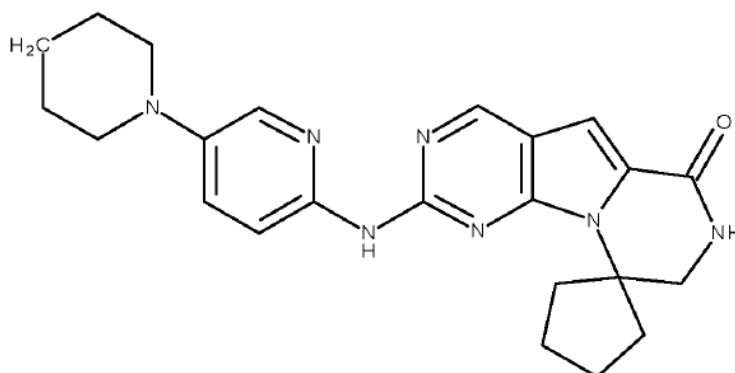
El compuesto 36 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (d, $J=6,15$ Hz, 6 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,90 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 2,45 - 2,55 (m, 2H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,33 - 3,48 (m, 4 H) 3,50 - 3,90 (m, 6 H) 7,24 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H) 11,51 (s, 1 H). LCMS (ESI) 475 (M+H).

Compuesto 37



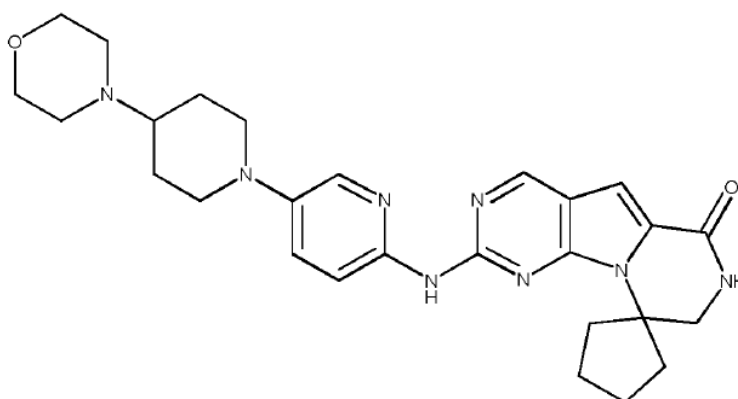
5 El compuesto 37 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se
 convirtió en una sal de HCl. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,13 (d, *J*=5,86 Hz, 6 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,84 -
 1,94 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 2 H) 2,40 - 2,53 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,50 - 3,59 (m, 2 H) 3,59 - 3,73 (m, 4 H)
 7,23 (s, 1 H) 7,64 (m, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H), 11,35 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 448
 10 (M+H).

15 **Compuesto 38**



30 El compuesto 38 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se
 convirtió en una sal de HCl. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,50 - 1,57 (m, 2 H) 1,62 - 1,68 (m, 3 H) 1,68 -
 1,75 (m, 2 H) 1,84 - 1,92 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,48 - 2,53 (m, 2 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,43 - 3,47 (m, 2 H)
 3,58 - 3,70 (m, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 7,85 - 8,00 (m, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H)
 11,37 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 418 (M + H).

35 **Compuesto 39**



55 El compuesto 39 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se
 convirtió en una sal de HCl. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,72 (s, 2 H) 1,90 (s, 4 H) 2,03 (s, 2 H) 2,21 (s, 2
 H) 2,48 - 2,54 (m, 2 H) 2,73 (s, 2 H) 3,03 (s, 2 H) 3,25 - 3,35 (m, 1 H) 3,38 - 3,48 (m, 4 H) 3,65 - 3,99 (m, 5 H) 7,23
 (s, 1 H) 7,63 (d, *J*=9,66 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,50 (br. s., 1H). LCMS (ESI)
 503 (M + H).

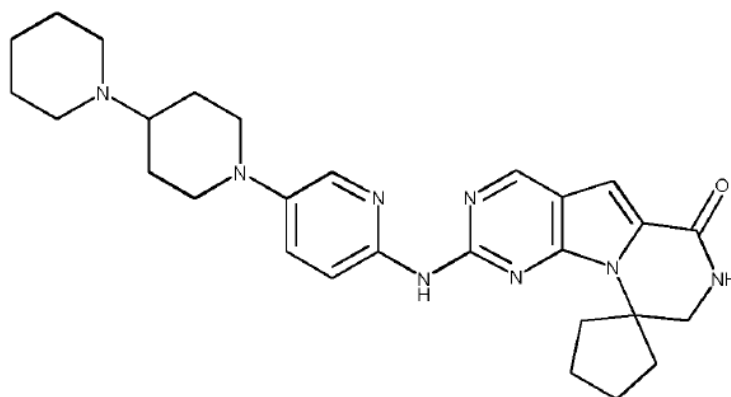
60 **Compuesto 40**

65

5

10

15



20

El compuesto 40 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 - 1,85 (m, 6 H) 1,87 - 1,92 (m, 2 H) 1,99 - 2,06 (m, 2 H) 2,15 - 2,23 (m, 2 H) 2,47 - 2,53 (m, 1 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 2,81 - 2,91 (m, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,32 - 3,48 (m, 4 H) 3,57 - 3,72 (m, 4 H) 3,77 - 3,85 (m, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H), 11,41 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 501 (M + H).

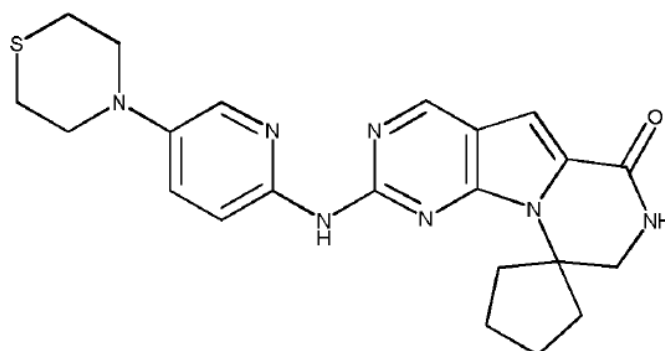
Compuesto 41

25

30

35

40



45

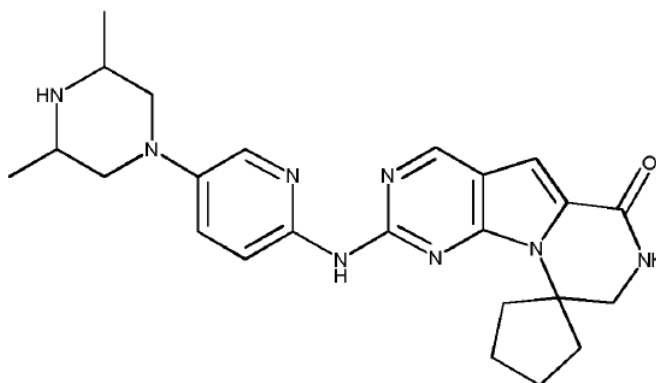
El compuesto 41 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,87 - 1,93 (m, 2 H) 2,00 - 2,07 (m, 2 H) 2,48 - 2,53 (m, 2 H) 2,67 - 2,72 (m, 4 H) 3,44 - 3,47 (m, 2 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,61 (d, $J=9,37$ Hz, 2 H) 7,86 (d, $J=2,63$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=12,88$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 11,41 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 436 (M + H).

Compuesto 42

50

55

60



65

El compuesto 42 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (d, $J=6,73$ Hz, 6 H) 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 1,84 -

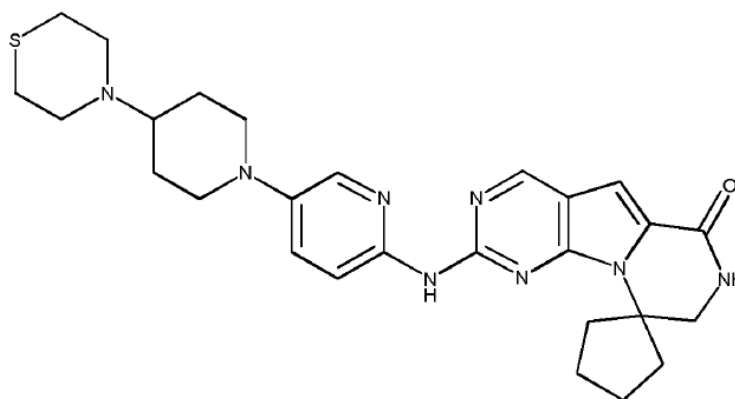
1,95 (m, 2 H) 1,98 - 2,09 (m, 2 H) 2,46 - 2,55 (m, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 2H) 3,58 - 3,70 (m, 4H) 3,77 - 3,86 (m, 4H) 7,24 (s, 1 H) 7,66 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 11,36 (s, 1H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

5 Compuesto 43

10

15

20



25

El compuesto 43 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,73 (s, 2 H) 1,76 - 1,85 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,98 - 2,07 (m, 2 H) 2,19 - 2,26 (m, 2 H) 2,48 - 2,52 (m, 1 H) 2,70 - 2,81 (m, 4 H) 3,13 - 3,20 (m, 1 H) 3,30 - 3,48 (m, 3 H) 3,58 - 3,71 (m, 4 H) 3,78 - 3,84 (m, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,62 (d, $J=9,37$ Hz, 2 H) 7,89 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,09 - 8,18 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 11,46 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 519 (M + H).

30

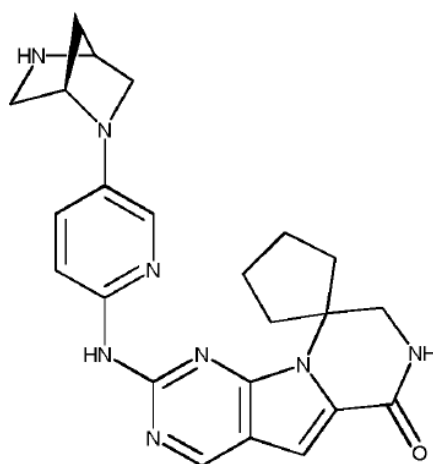
Compuesto 44

35

40

45

50



55

El compuesto 44 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16, seguido de la etapa de desbloqueo descrita para el compuesto 3, y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,93 - 1,99 (m, 1 H) 2,00 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,14 (m, 1 H) 2,47 - 2,55 (m, 2 H) 3,07 - 3,25 (m, 2 H) 3,25 - 3,69 (m, 5 H) 4,46 (s, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H). LCMS (ESI) 431 (M + H).

60

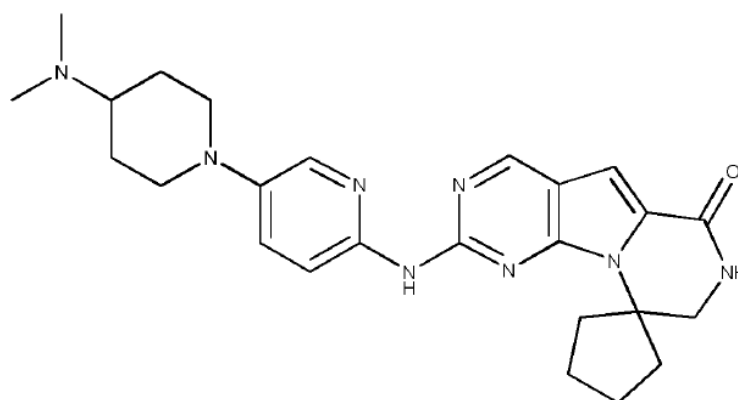
Compuesto 45

65

5

10

15



20

El compuesto 45 se sintetizó utilizando condiciones similares a las descritas para el compuesto 16 y se convirtió en una sal de HCl. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 3 H) 1,89 (br. s., 2 H) 1,98 - 2,08 (m, 2 H) 2,13 (br. s., 2 H) 2,47 - 2,55 (m, 2 H) 2,68 (d, $J=4,98$ Hz, 6 H) 2,71 - 2,80 (m, 2 H) 3,29 - 3,71 (m, 10 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,67 (d, $J=9,66$ Hz, 2 H) 7,91 (d, $J=2,05$ Hz, 1 H) 8,14 (br. s., 1 H) 8,48 (br. s., 1 H) 9,05 (s, 1 H) 11,14 (br. s., 1 H) 11,43 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 461 (M + H).

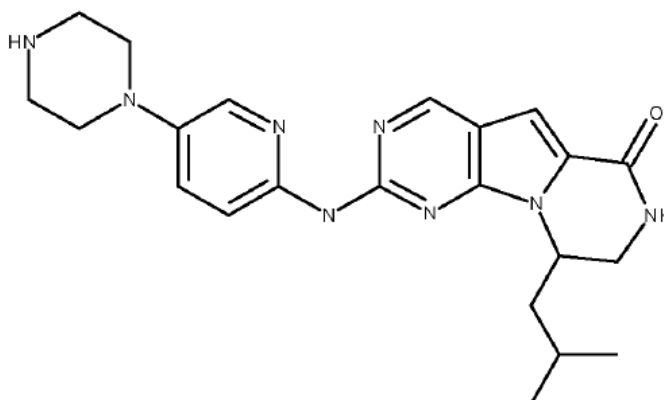
25

Compuesto 46

30

35

40



45

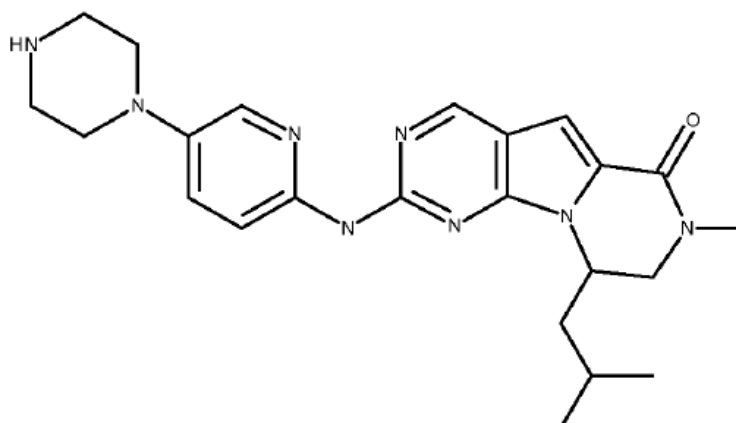
El compuesto 46 se sintetizó de manera similar a la descrita para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. Los datos analíticos fueron coherentes con los descritos para el enantiómero compuesto 13.

50

55

60

65



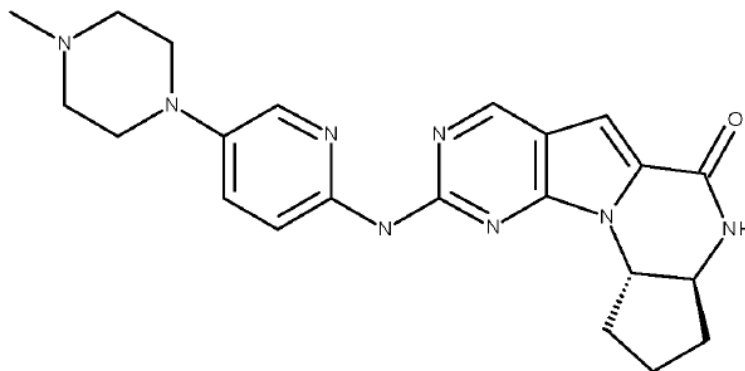
El compuesto 47 se sintetizó de manera similar a la descrita para los compuestos 2 y 3, y se recuperó como una sal de HCl. Los datos analíticos fueron coherentes con los descritos para el enantiómero compuesto 15.

5 **Compuesto 48**

10

15

20



25

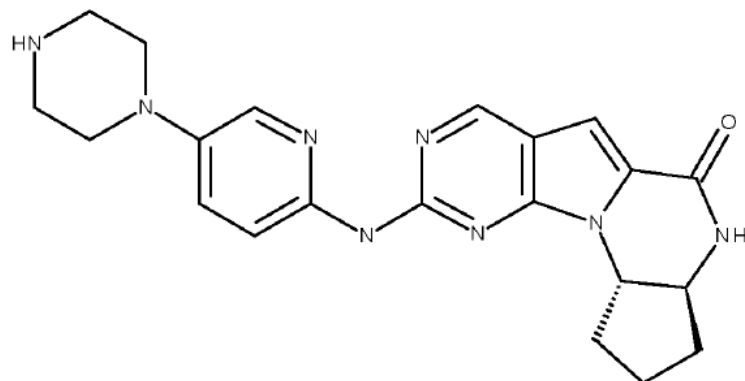
El compuesto 48 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16 y, a continuación, se convirtió en su sal de clorhidrato. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 - 1,65 (m, 1 H) 1,92 - 2,02 (m, 3 H) 2,06 - 2,15 (m, 1 H) 2,78 (d, $J=3,81$ Hz, 4 H) 3,10 - 3,20 (m, 4 H) 3,47 - 3,51 (m, 2 H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,83 (m, 2 H) 3,98 - 4,14 (m, 1 H) 7,20 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,97 (s, 2 H) 8,81 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 10,97 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

30 **Compuesto 49**

35

40

45



50

El compuesto 49 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 16 y, a continuación, se convirtió en su sal de clorhidrato. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 - 1,59 (m, 1 H) 1,92 - 2,01 (m, 3 H) 2,06 - 2,15 (m, 1 H) 2,76 - 2,84 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 6 H) 3,64 - 3,71 (m, 2 H) 4,02 - 4,11 (m, 2 H) 7,22 (s, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,97 (s, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 405 (M + H).

55 **Compuesto 50**

60

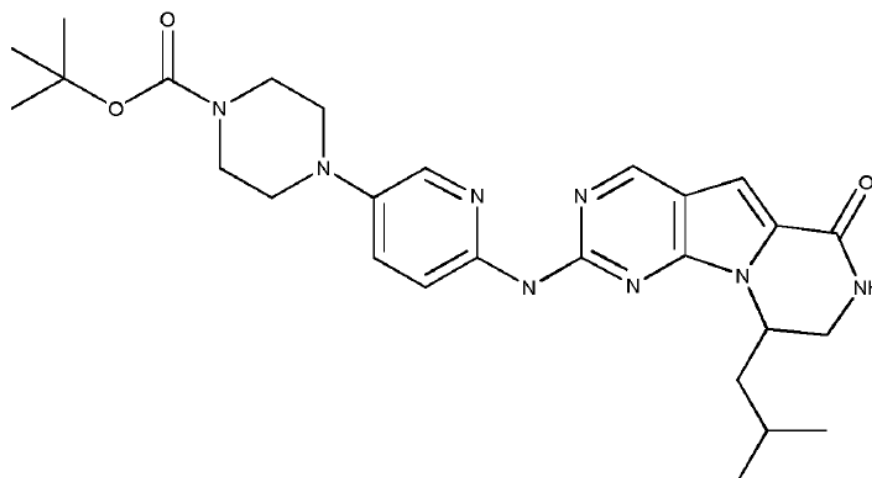
65

5

10

15

20



25

30

Actividad biológica

Se realizaron reacciones enzimáticas quinasa en microplacas de 384 pocillos utilizando como dispositivo de detección un instrumento Caliper LabChip de 12 canales. La fosforilación enzimática de un péptido da como resultado un cambio en la carga neta, lo que permite la separación electroforética del producto a partir del sustrato. A medida que el sustrato y el producto se separan, se observan dos picos de fluorescencia. El cambio en la intensidad de fluorescencia relativa de los picos de sustrato y de producto es el parámetro medido, lo que refleja la actividad enzimática. En presencia de un inhibidor, se modifica la relación entre el producto y el sustrato. La señal del producto disminuye, mientras que la señal del sustrato aumenta.

35

Para la medición de la actividad de CDK2/ciclina E, se incubó la enzima (0,22 nM) con ATP 100 mM y el péptido sustrato fosfoaceptor (1 mM) durante una hora. Para la medición de la actividad de CDK4/ciclina D, se incubó la enzima (0,85 nM) con ATP 200 mM y el péptido sustrato fosfoaceptor (1 mM) durante tres horas. Se ensayaron los posibles compuestos inhibidores (como sales de HCl) utilizando curvas de dosis-respuesta de 12 puntos en un solo punto en la K_m para el ATP. Se determinó la CI_{50} de cada compuesto utilizando GraphPad Prism. Los resultados de los valores de CI_{50} demuestran una selectividad 200 y 100 veces mayor para los compuestos Compuesto 1 y Compuesto 3 para Cdk4/ciclina D1 frente a Cdk2/ciclina E, respectivamente. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

40

Tabla 1

Compuesto	CDK2/ciclina E		CDK4/ciclina D	
	CI_{50} (μM)	Intervalo de confianza del 95%	CI_{50} (μM)	Intervalo de confianza del 95%
estaurosporina	0,00393	0,000706	0,0375	0,99
Compuesto 1	>100		0,453	0,85
Compuesto 2	>100		1,05	0,78

45

50

En la Tabla 2 se proporcionan datos adicionales de CDK2/ciclina E. Los datos de CI_{50} son los siguientes: A - 0,001 μM -0,010 μM ; B - 0,010 μM -0,100 μM ; C - 0,100 μM -1 μM ; D - 1 μM -100 μM ; y E - > 100 μM . También se muestran los datos para el inhibidor de CDK4/6 conocido, PD0332991.

55

Tabla 2.

<u>Compuesto n°</u>	CDK2/CicE $CI_{50}(\mu M)$
PD0332991	D
28	D
27	D
33	D

60

<u>Compuesto n°</u>	CDK2/CicE $CI_{50}(\mu M)$
34	B
36	D
35	D
39	D

65

	Compuesto nº	CDK2/CicE CI50(µM)		Compuesto nº	CDK2/CicE CI50(µM)
5	40	D		20	C
	17	D		19	E
10	41	D		9	D
	46	D		22	D
	29	D		18	E
15	30	D		47	E
	16	D		6	E
	48	E		21	D
20	32	D		25	D
	12	D		31	E
	10	D		24	D
25	13	D		11	E
	38	D		15	E
	23	C		7	E
30	49	D		14	E
	26	D		1	E
	8	D		3	E
35	37	D		5	E

Composiciones farmacéuticas

40 En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención. En un primer aspecto, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Los expertos en la materia conocen tales excipientes. Los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, compuestos básicos tales como bases libres. Se dispone de un análisis exhaustivo de excipientes y sales farmacéuticamente aceptables en Remington Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990).

50 Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse como formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones, o similares, preferentemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Las composiciones incluirán una cantidad eficaz del fármaco seleccionado en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, tampones, etc.

55 La invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, incluidos isómeros, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

60 Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares, de calidad farmacéutica.

65 Para la administración oral, la composición estará generalmente en forma de comprimido, cápsula, cápsula de gelatina blanda, solución no acuosa, suspensión o jarabe. Los comprimidos y las cápsulas resultan formas de administración oral preferentes. Los comprimidos y las cápsulas de uso por vía oral incluirán generalmente uno o más vehículos comúnmente utilizados tales como lactosa y almidón de maíz. También se añaden por lo general

lubricantes, tal como estearato de magnesio. Cuando se utilizan suspensiones líquidas, el agente activo puede combinarse con emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse saporíferos, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales para su incorporación en una formulación oral del presente documento incluyen, pero no se limitan a, conservantes, agentes de suspensión, espesantes, y similares.

5

La combinación o composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 mg-1.000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 kg-70 kg, o aproximadamente 1 mg-500 mg o aproximadamente 1 mg-250 mg o aproximadamente 1 mg-150 mg o aproximadamente 0,5 mg-100 mg, o aproximadamente 1 mg-50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de los mismos, que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir la evolución del trastorno o enfermedad.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

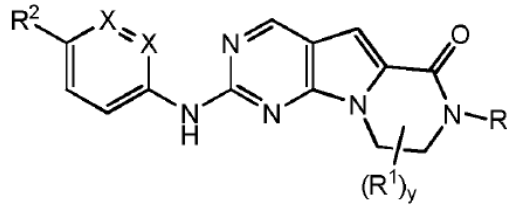
65

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula Ia:

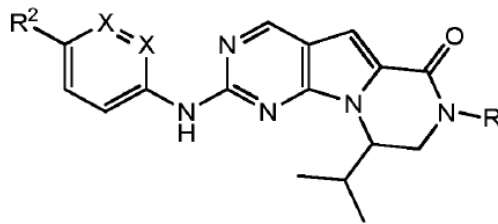
5

10



15 o de fórmula Ib:

20

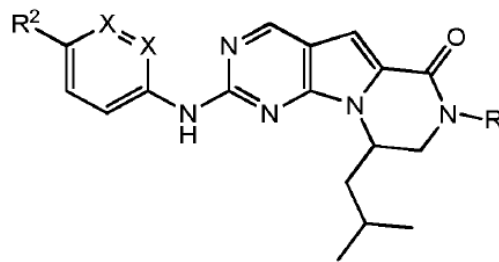


25

o de fórmula Ic:

30

35

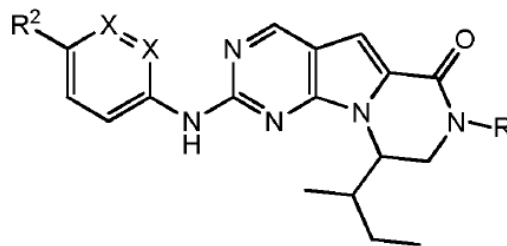


40

o de fórmula Id:

45

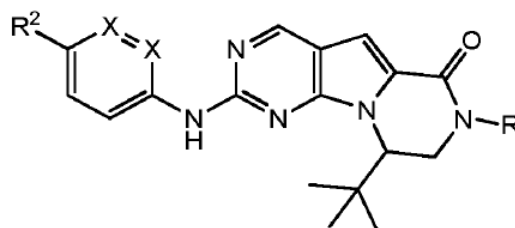
50



55 o de fórmula Ie:

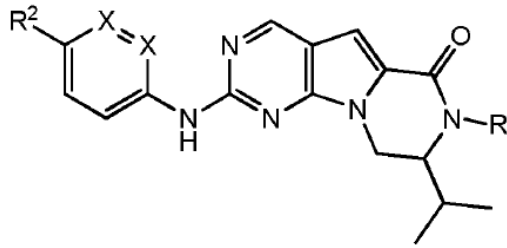
60

65



o de fórmula lf:

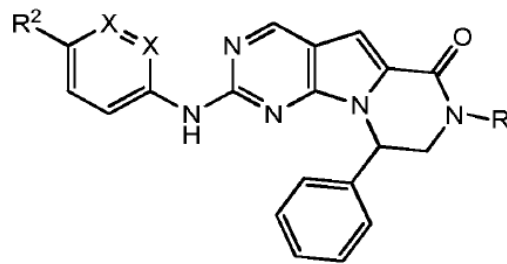
5



10

o de fórmula lg:

15

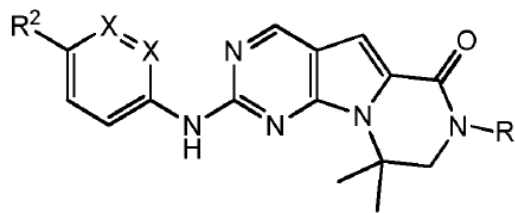


20

25

o de fórmula lh:

30

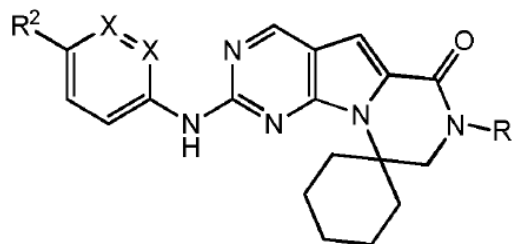


35

40

o de fórmula li:

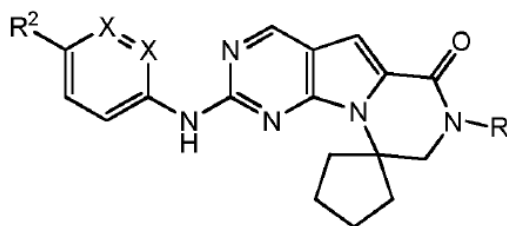
45



50

o de fórmula lj:

55

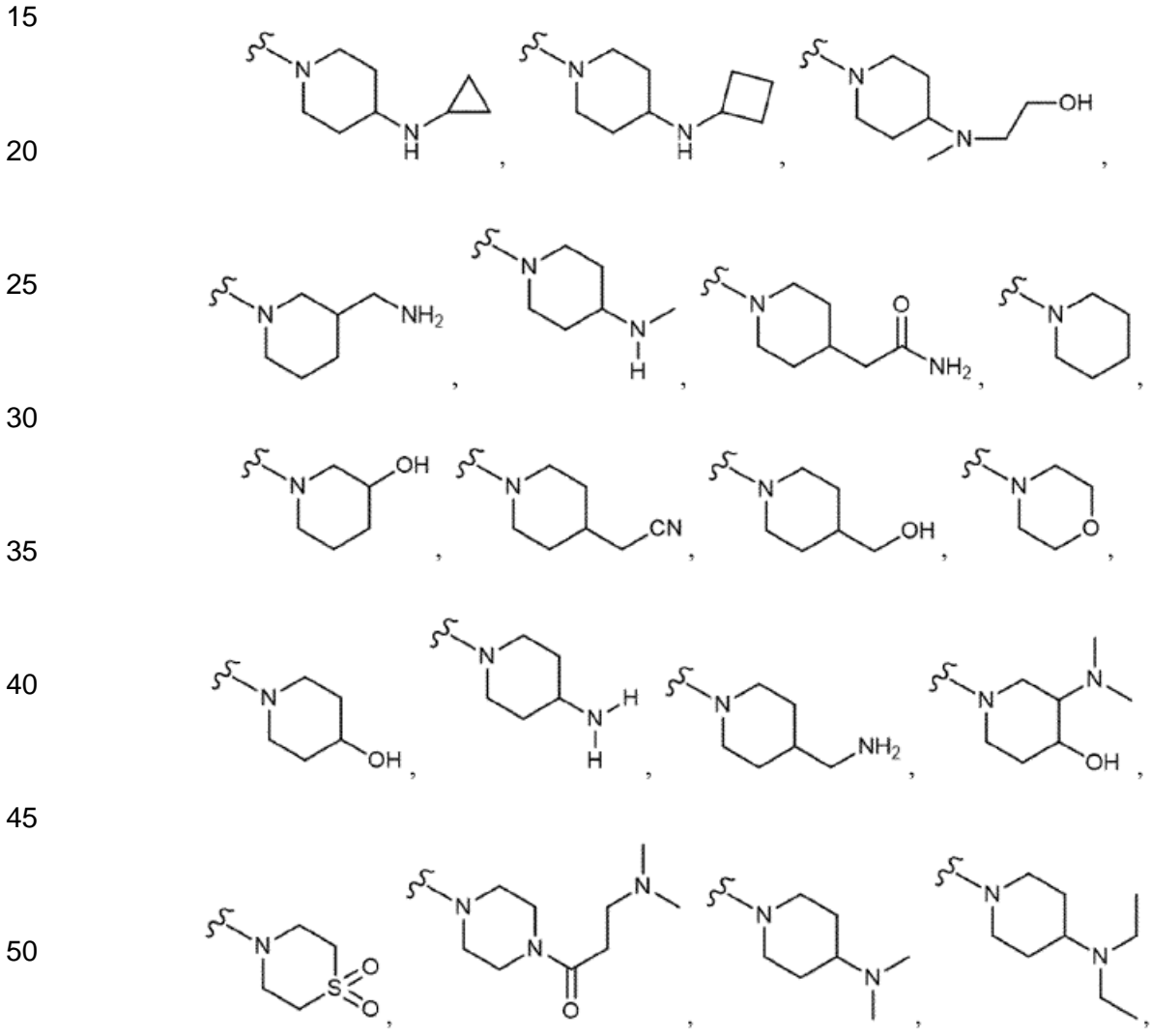


60

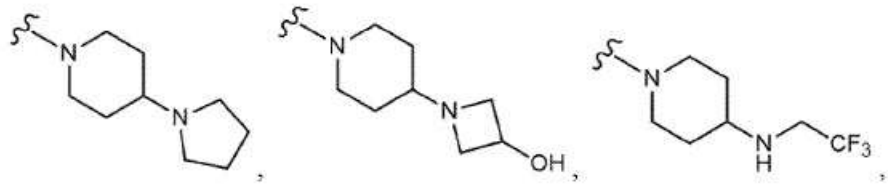
65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5 en el que R es H, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo;
 cada R¹ es independientemente arilo, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, en el que cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo y haloalquilo incluye opcionalmente los heteroátomos O o N en lugar de un carbono de la cadena y dos R¹ en átomos del anillo adyacentes o en el mismo átomo del anillo junto con el(los) átomo(s) del anillo a los que están fijados forman opcionalmente un ciclo de 3-8 miembros;
 y es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 10 cada X es independientemente CH o N; y
 R² está seleccionado de entre las estructuras:

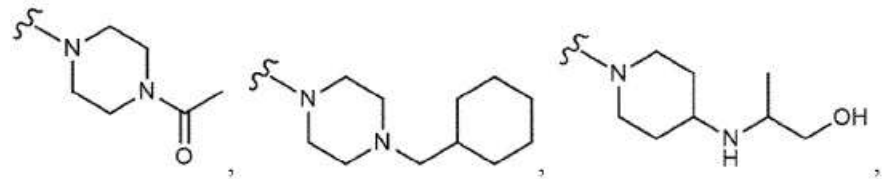


5



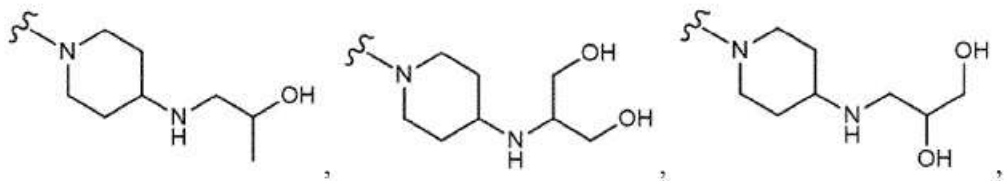
10

15

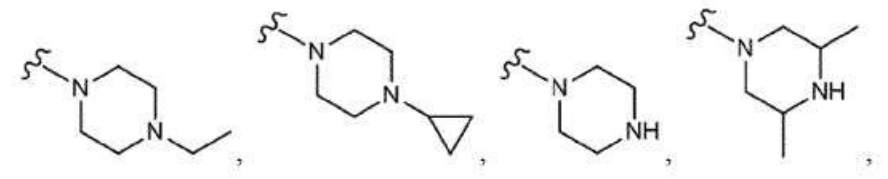


20

25

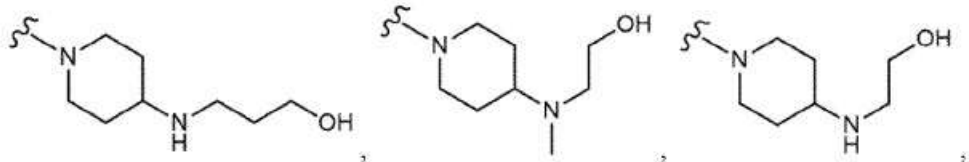


30

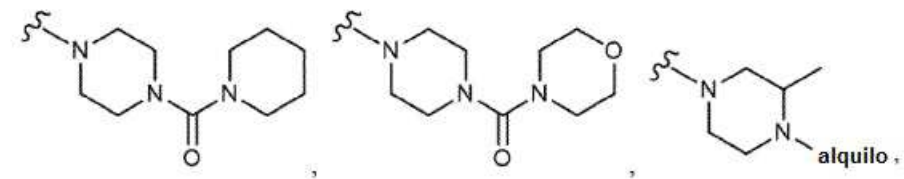


35

40

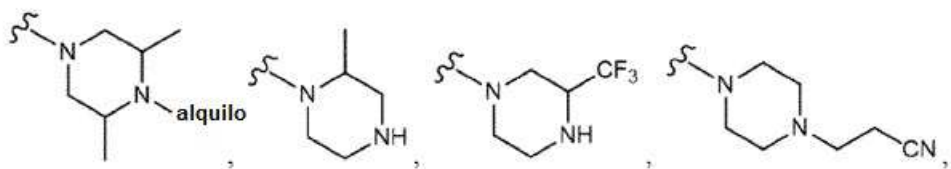


45



50

55

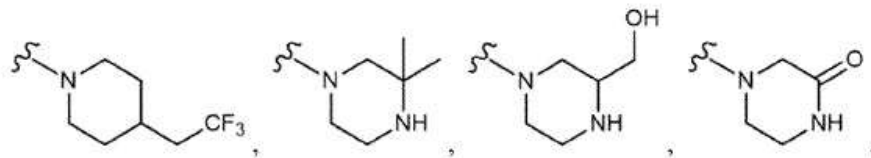


60

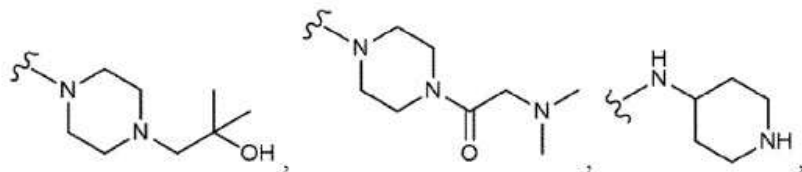
65

5

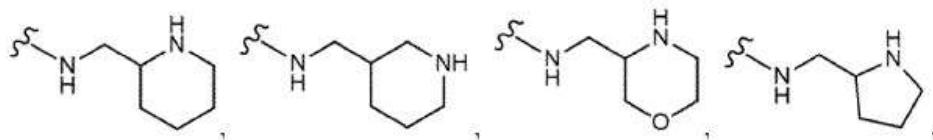
10



15

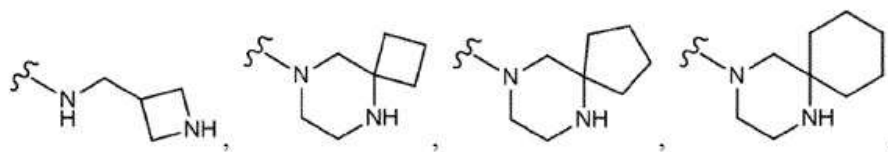


20

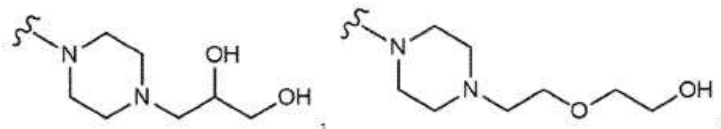


25

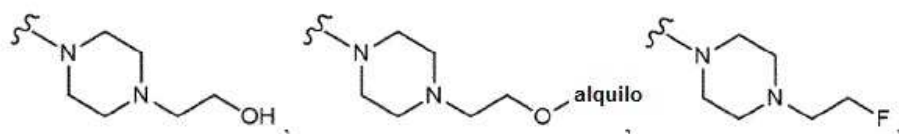
30



35

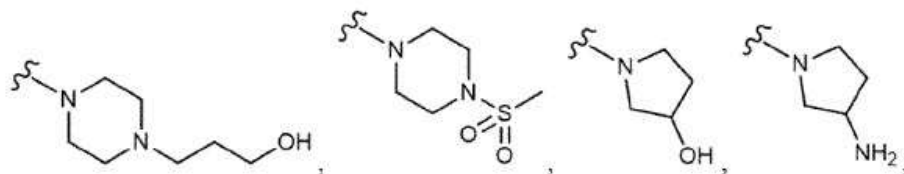


40

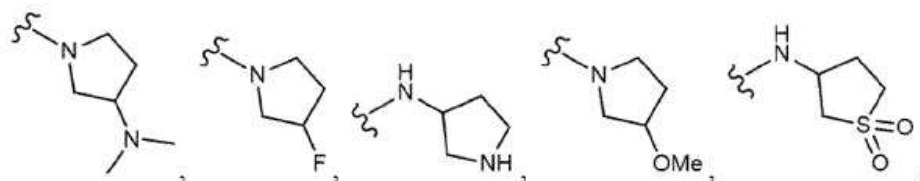


45

50



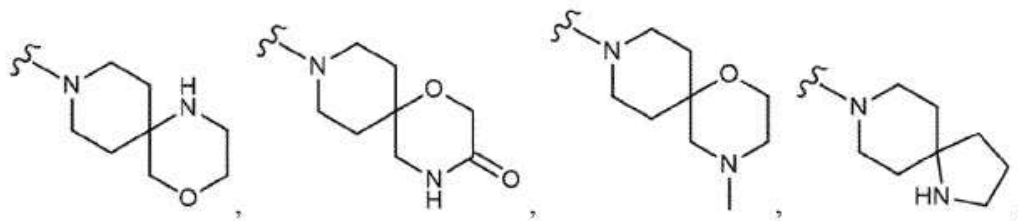
55



60

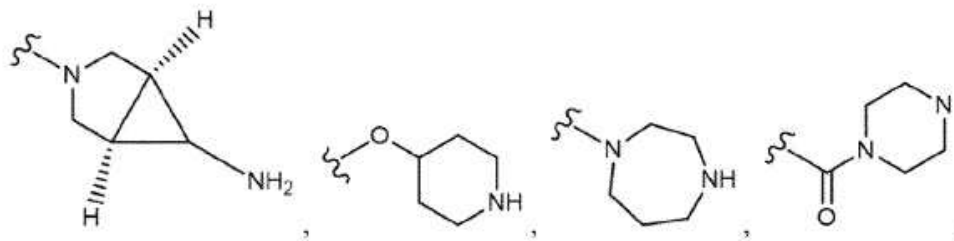
65

5



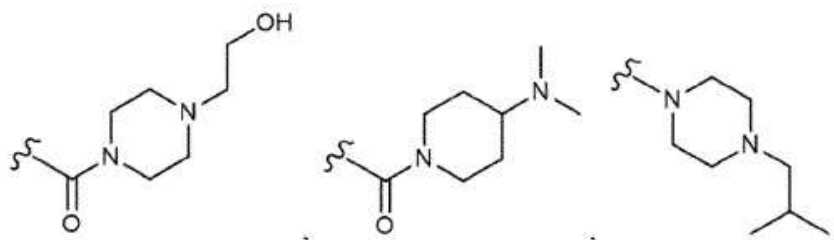
10

15



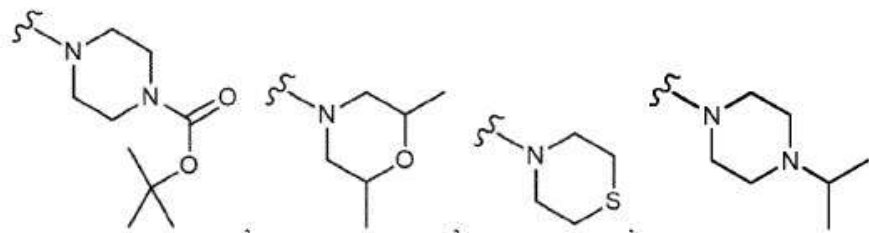
20

25



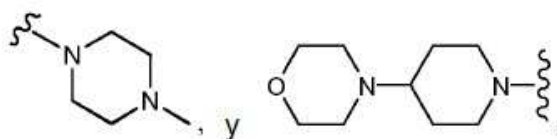
30

35



40

45



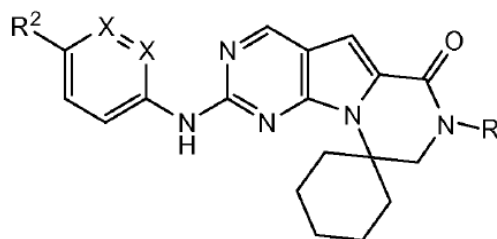
50

en las que el término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada y en las que cualquier arilo puede tener 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi y alquilamino C₁-C₆.

55

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula II:

60



65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que ambos X son N.

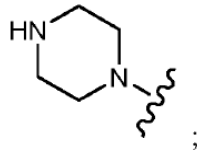
5

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es:

10

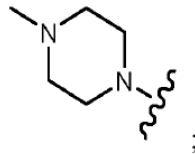
(a)



15

20

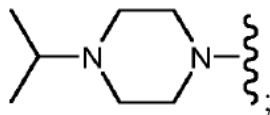
o
(b)



25

30

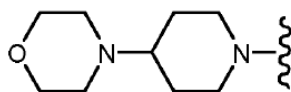
o
(c)



35

40

o
(d)



45

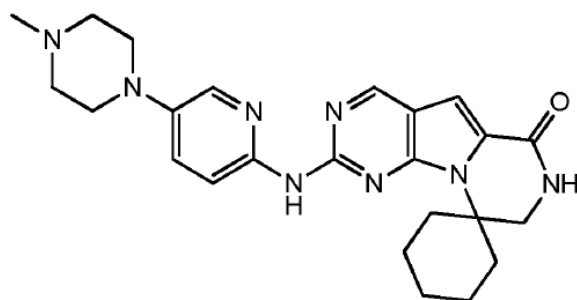
50

6. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2 que tiene la fórmula:

55

60

65



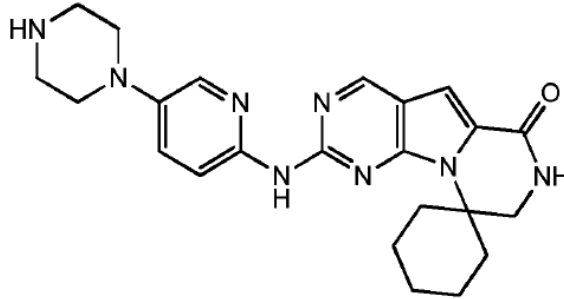
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2 que tiene la fórmula:

5

10

15



20

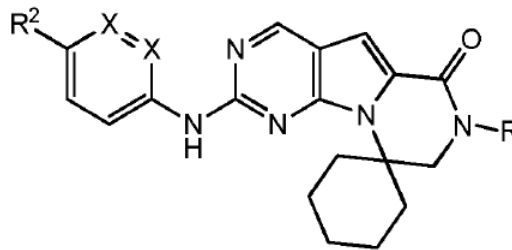
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2 que tiene la fórmula li:

25

30

35



en el que R es H

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

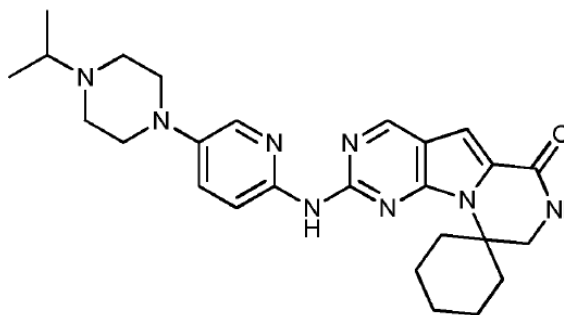
40

9. Compuesto según la reivindicación 8 que tiene la fórmula:

45

50

55



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

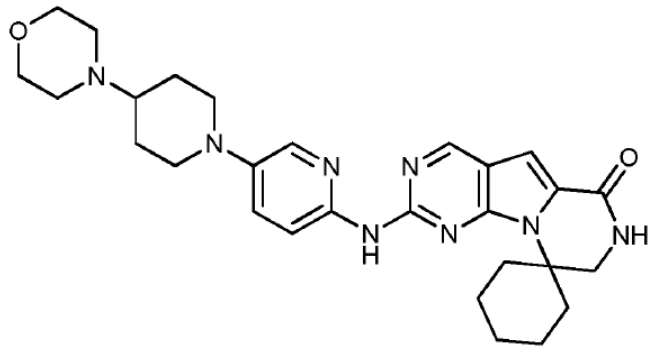
10. Compuesto según la reivindicación 8 que tiene la fórmula:

65

5

10

15

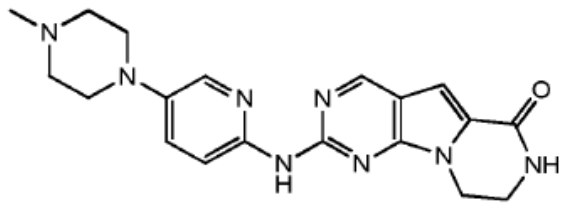


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

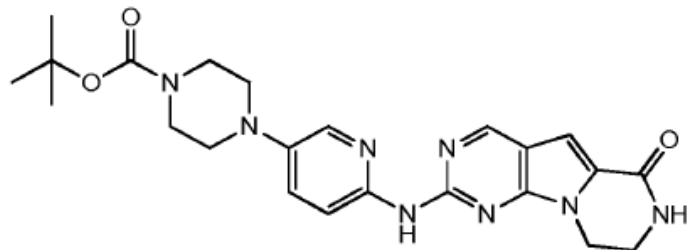
11. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre las estructuras:

25



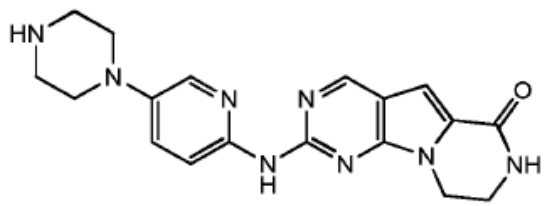
30

35



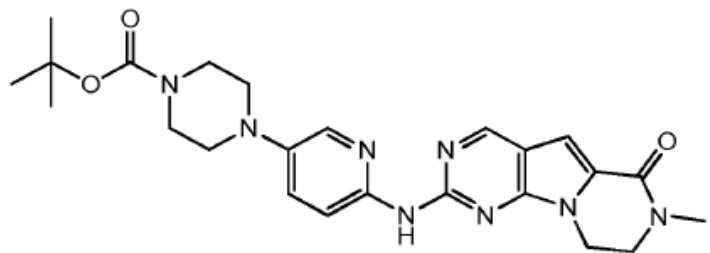
40

45



50

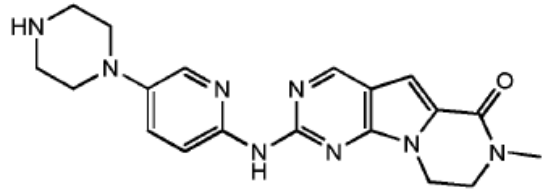
55



60

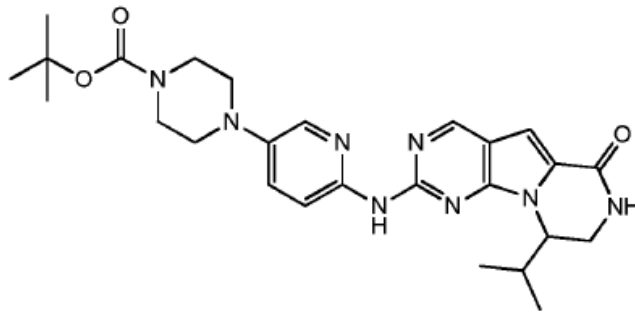
65

5



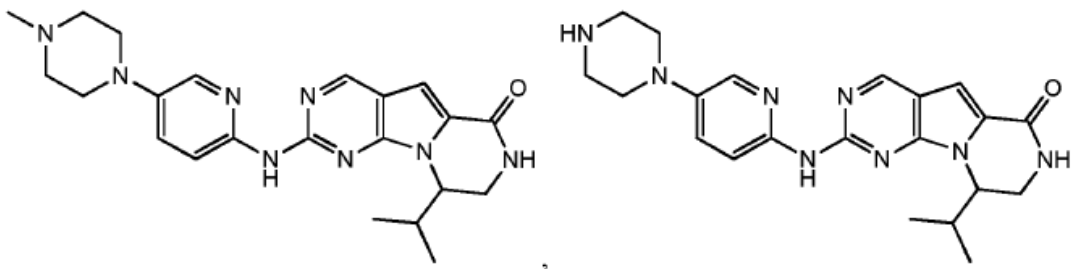
10

15



20

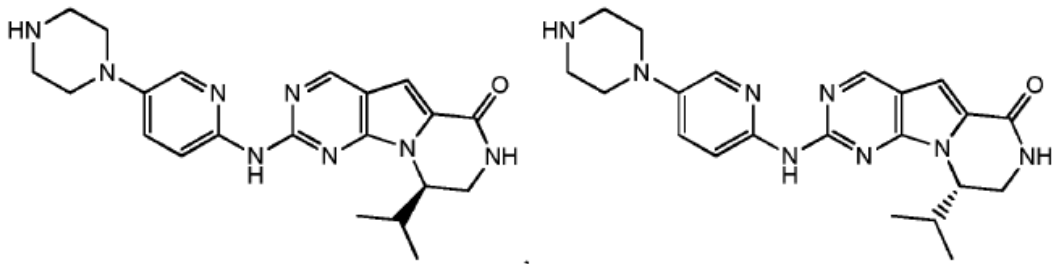
25



30

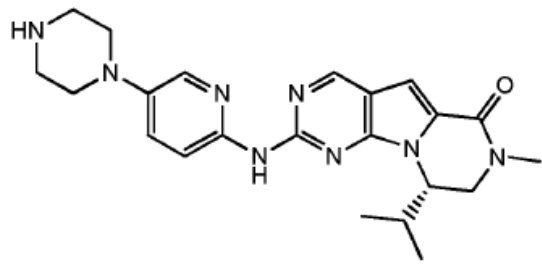
35

40



45

50



55

60

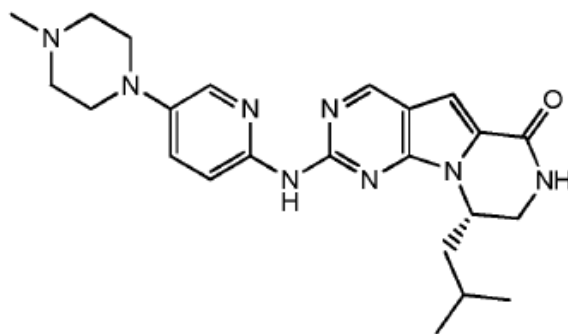
y

65

5

10

15

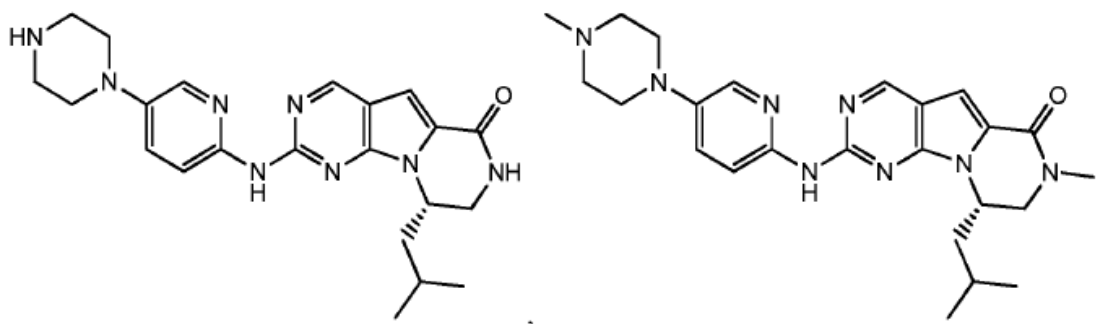


12. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre las estructuras:

20

25

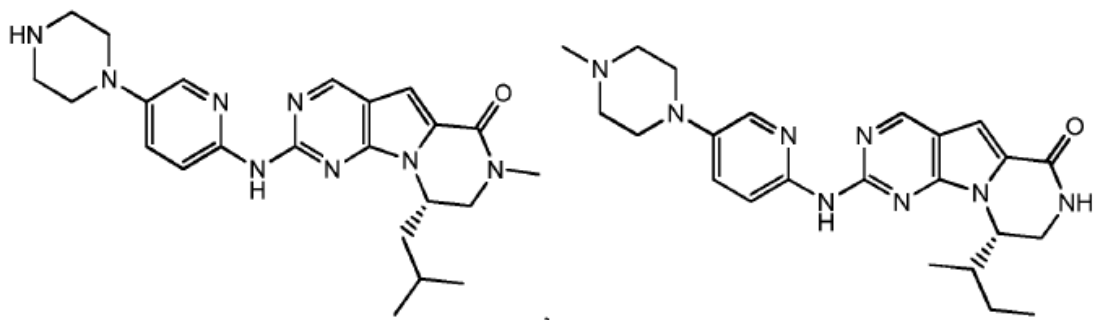
30



35

40

45

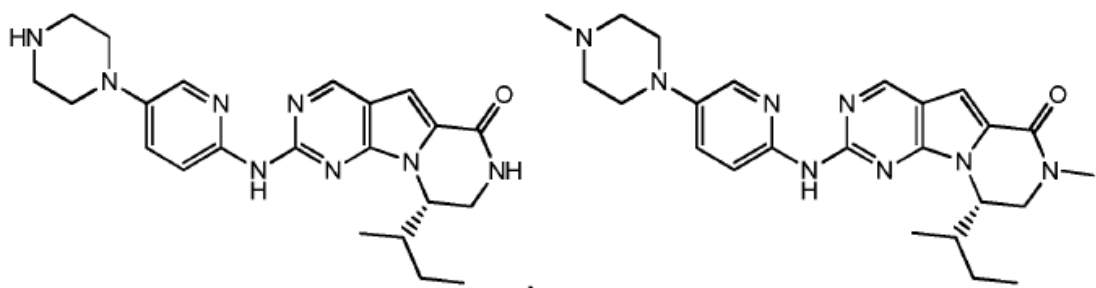


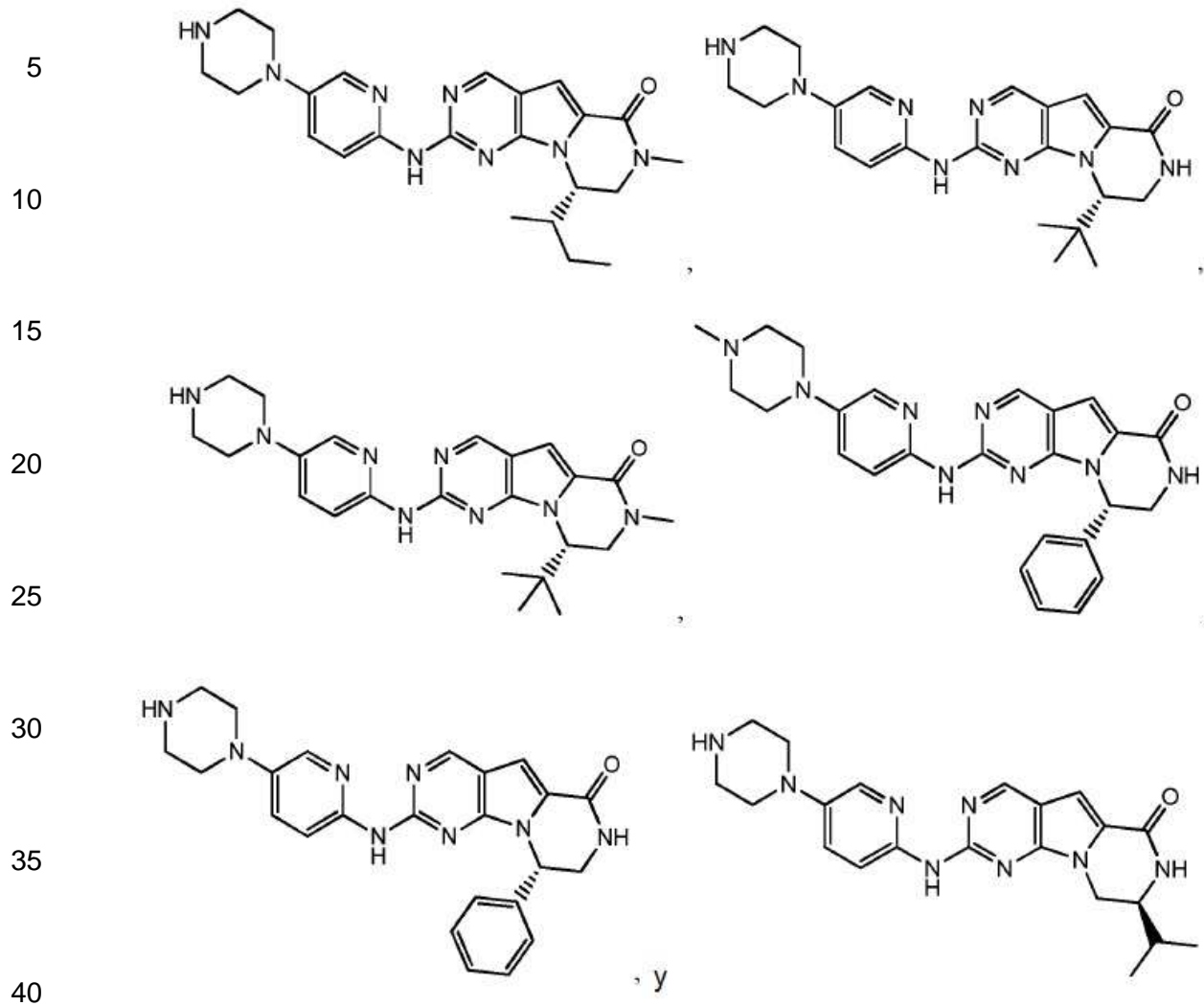
50

55

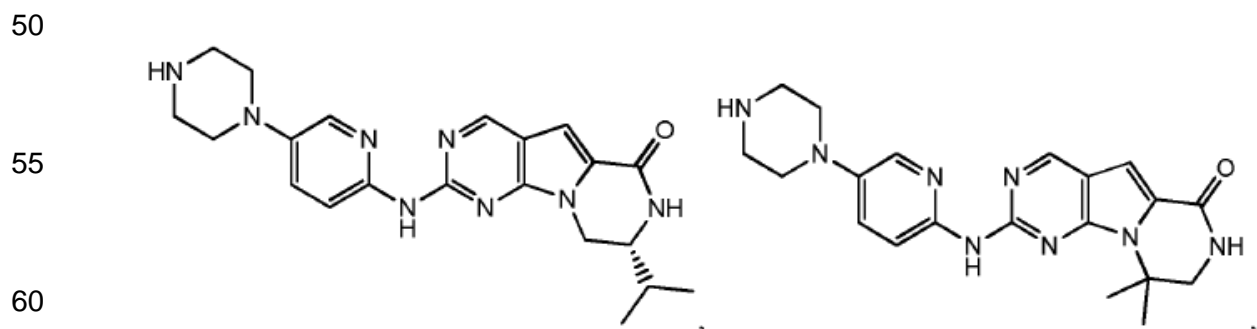
60

65

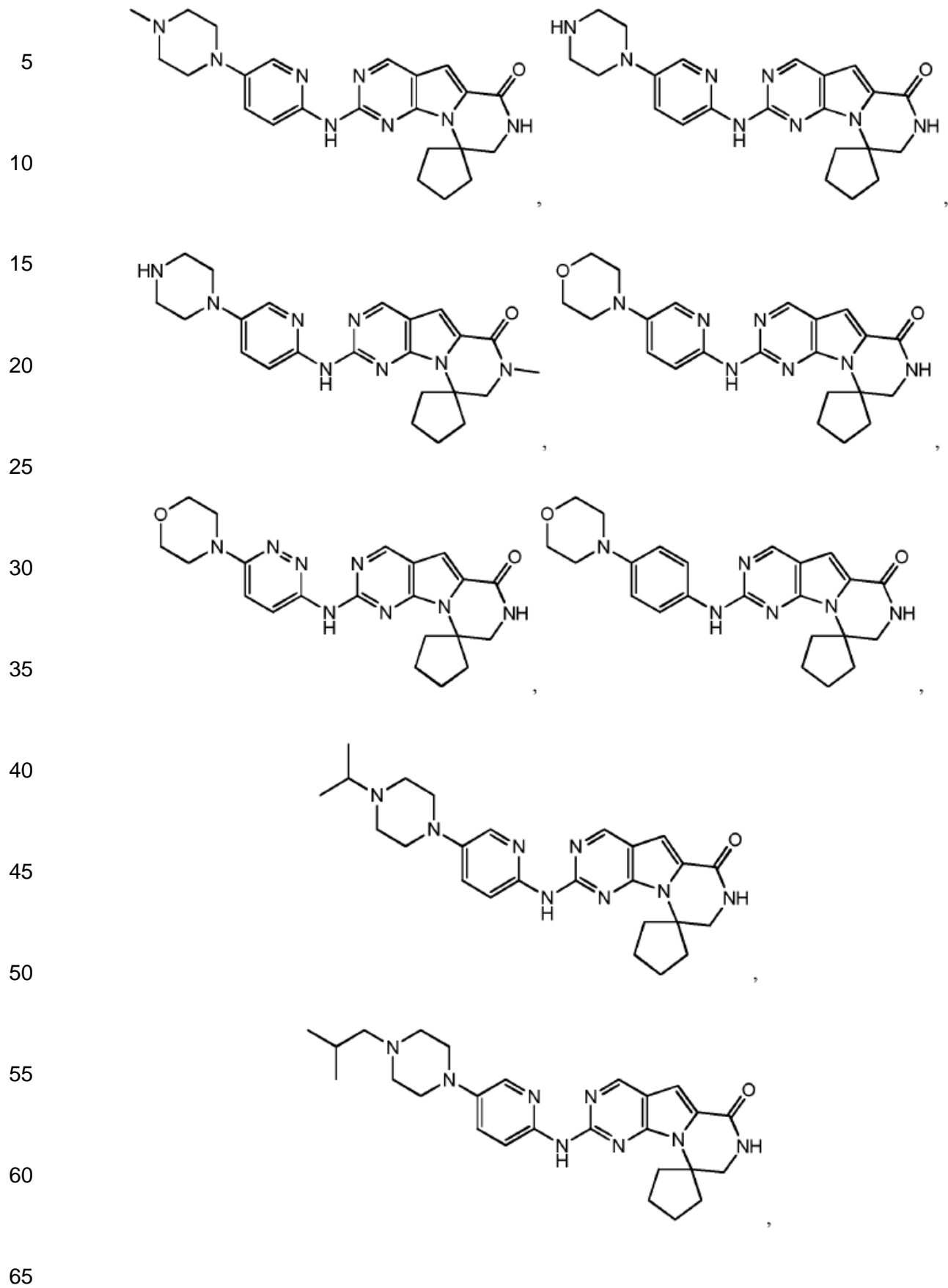




13. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre las estructuras:



65



5

10

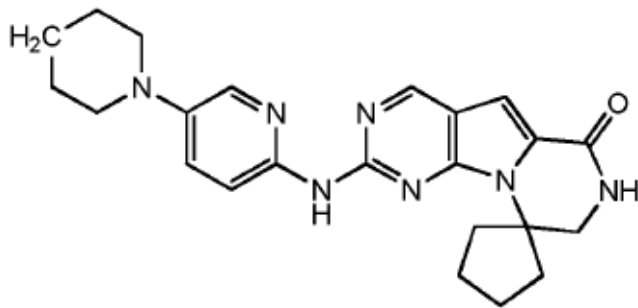
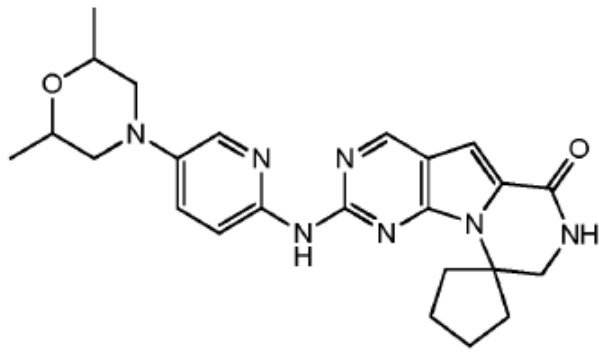
15

y

20

25

30



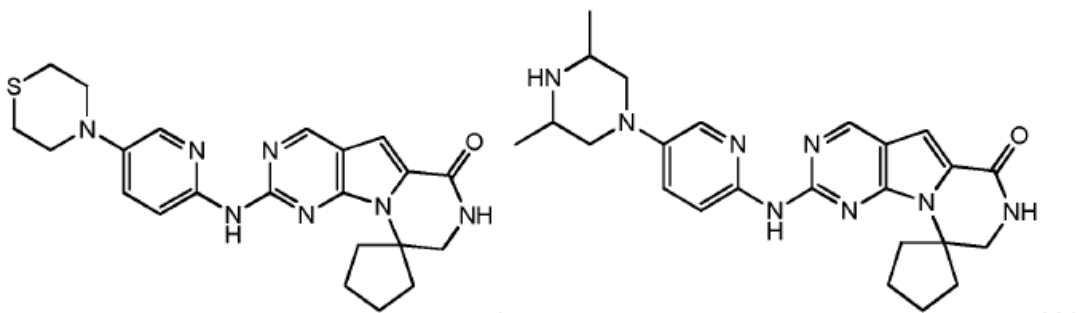
14. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre las estructuras:

35

40

45

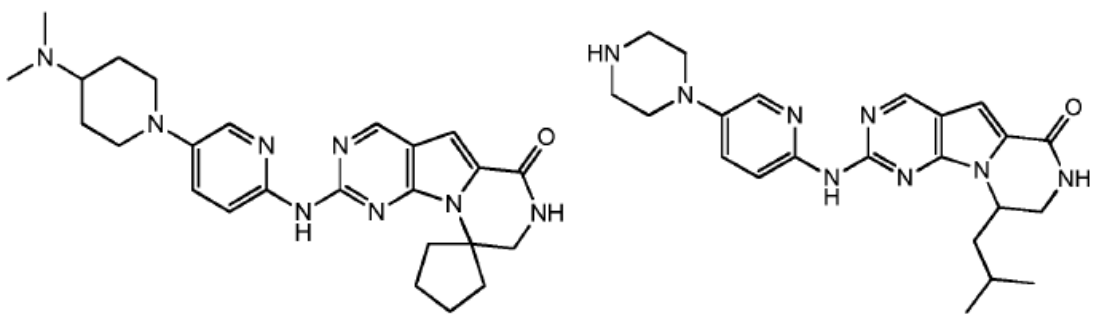
50

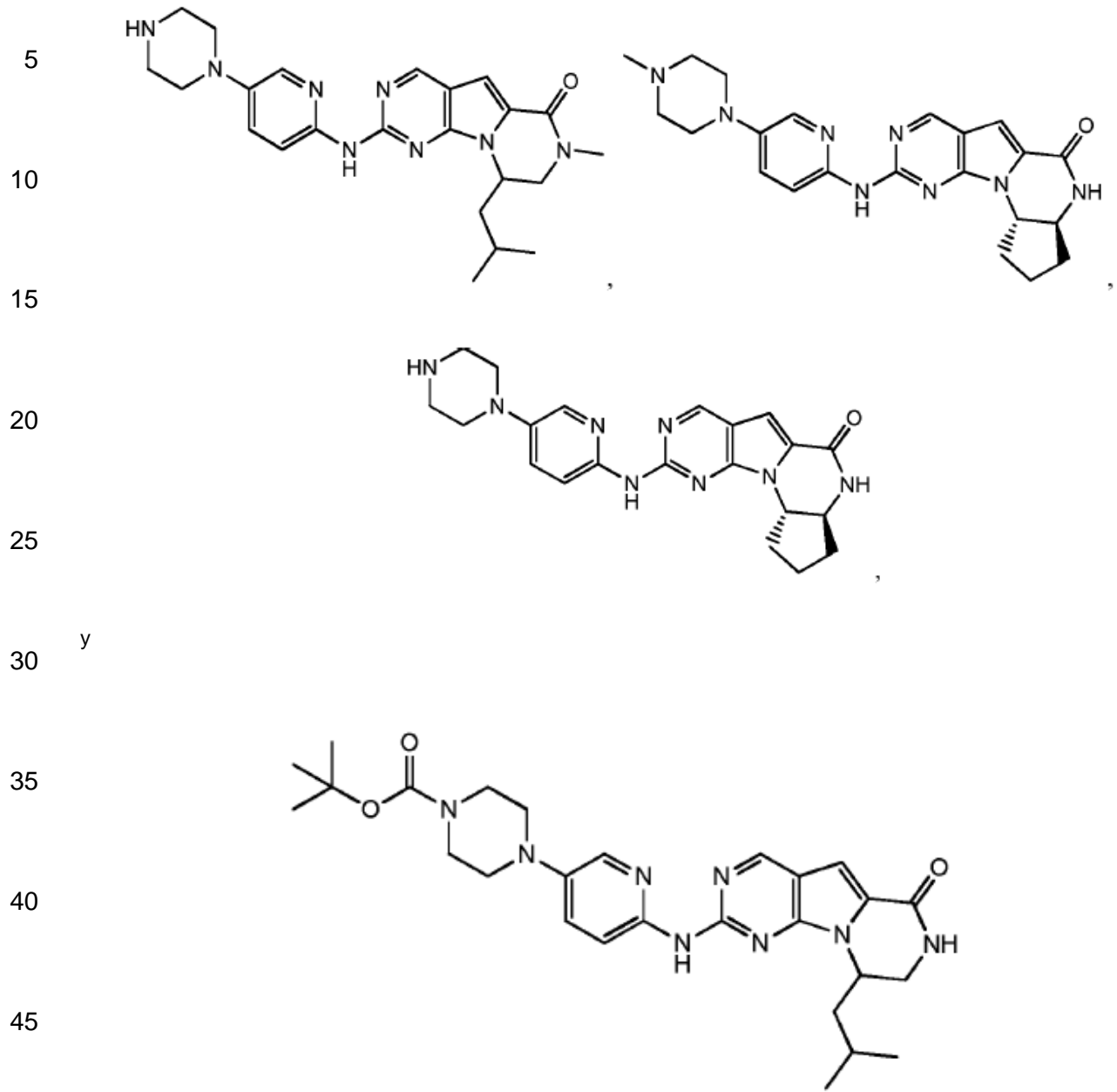


55

60

65





15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta como forma farmacéutica sólida, semisólida o líquida.

16. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

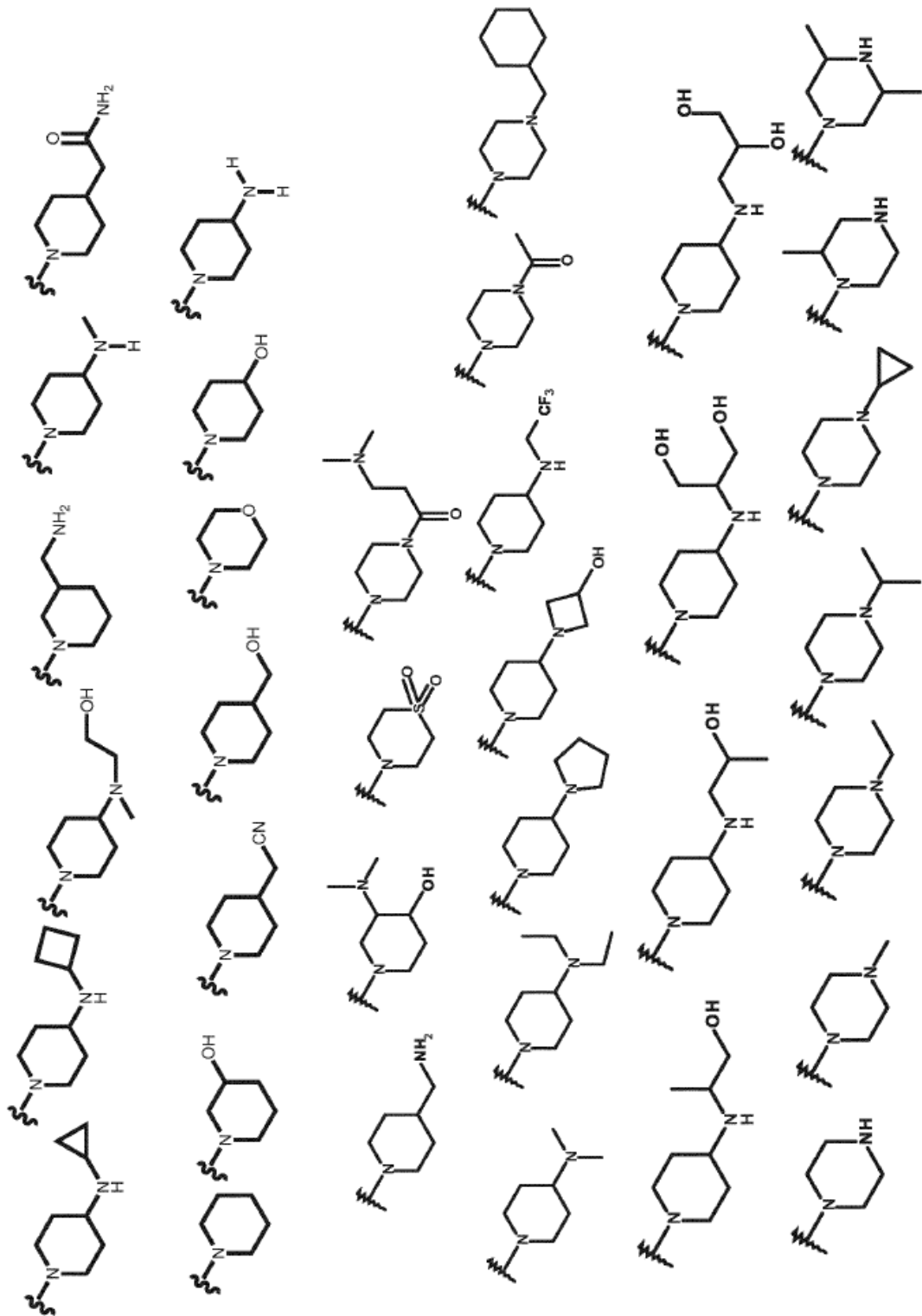


FIG. 1

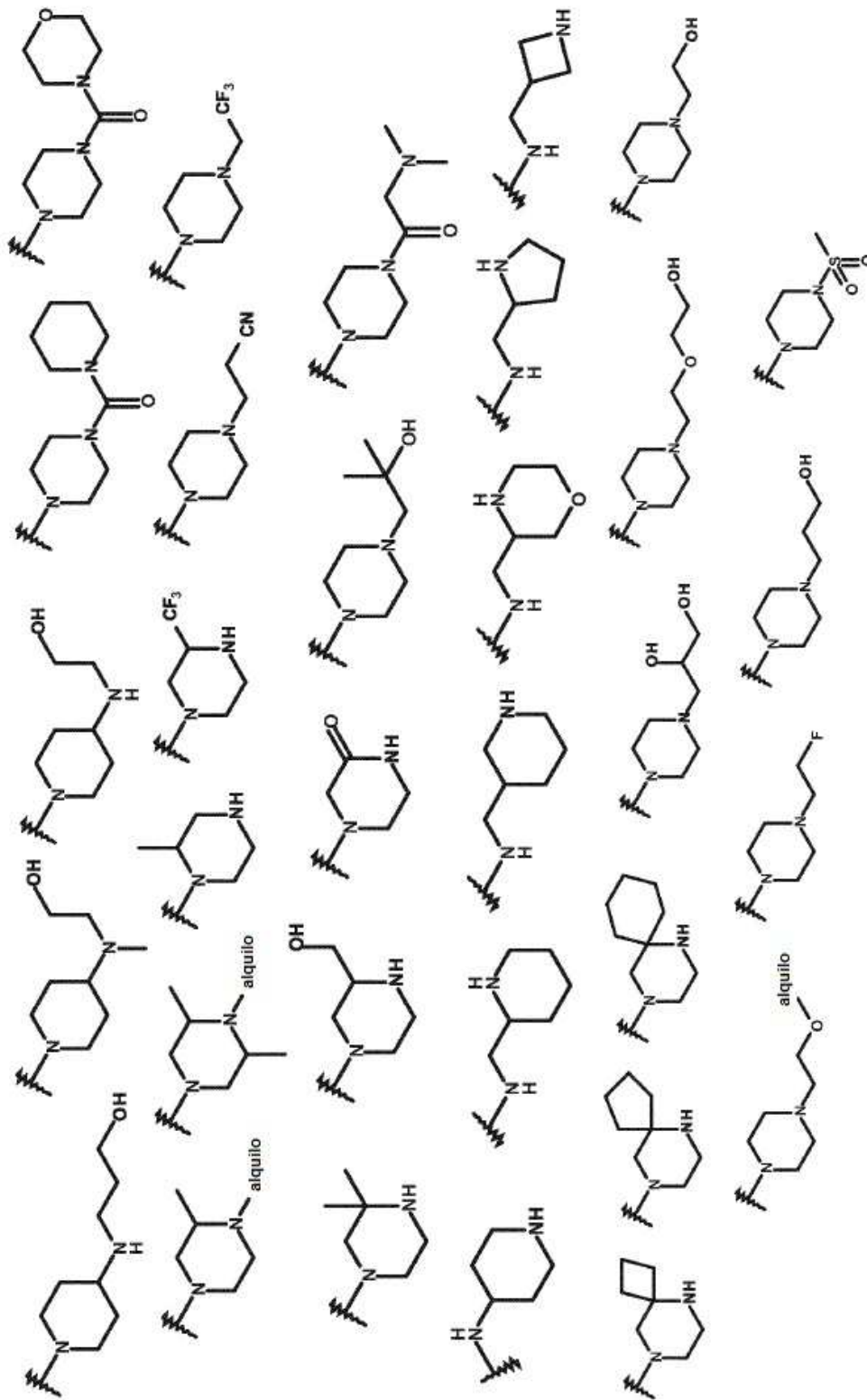


FIG. 2

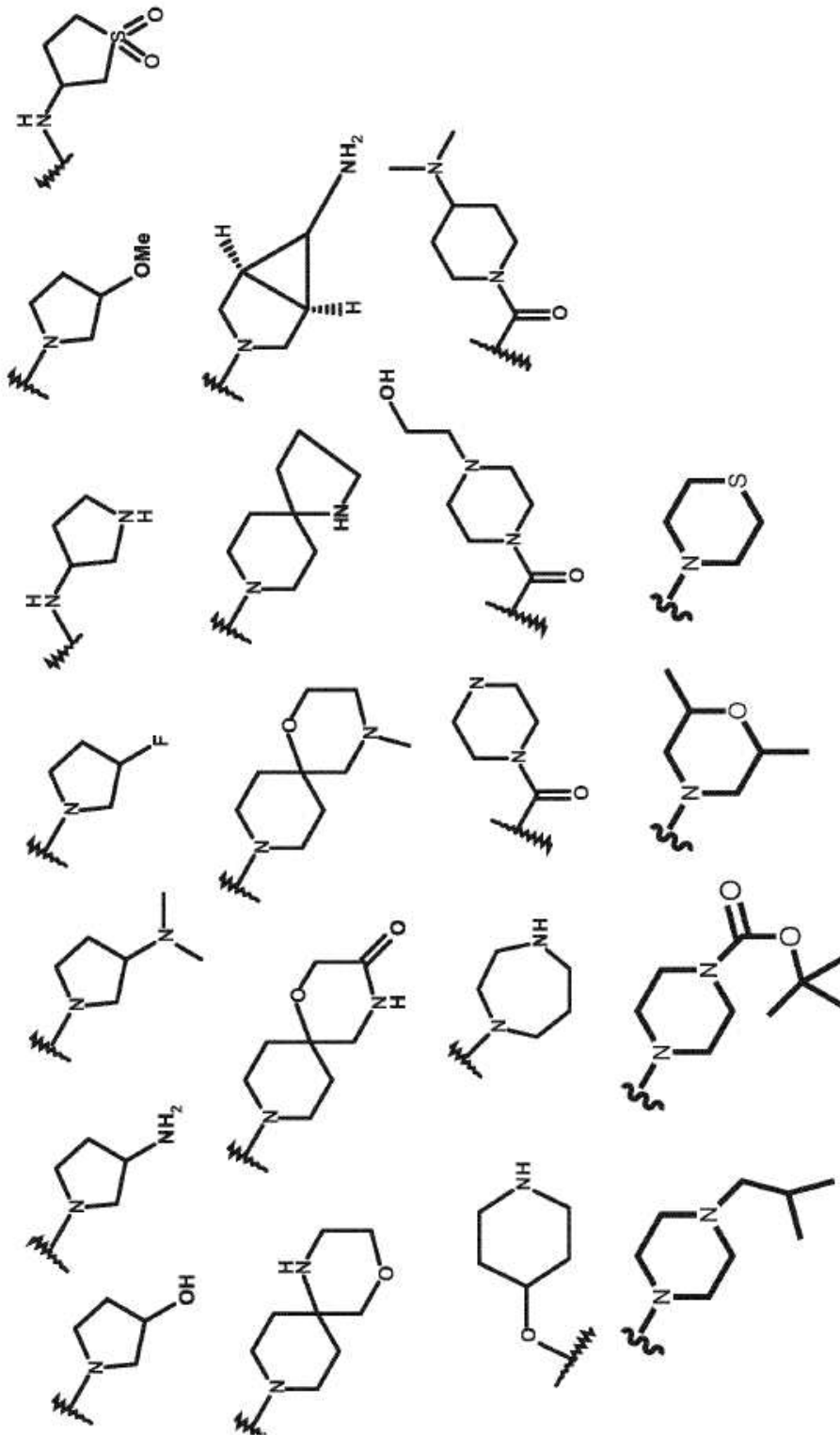


FIG. 3

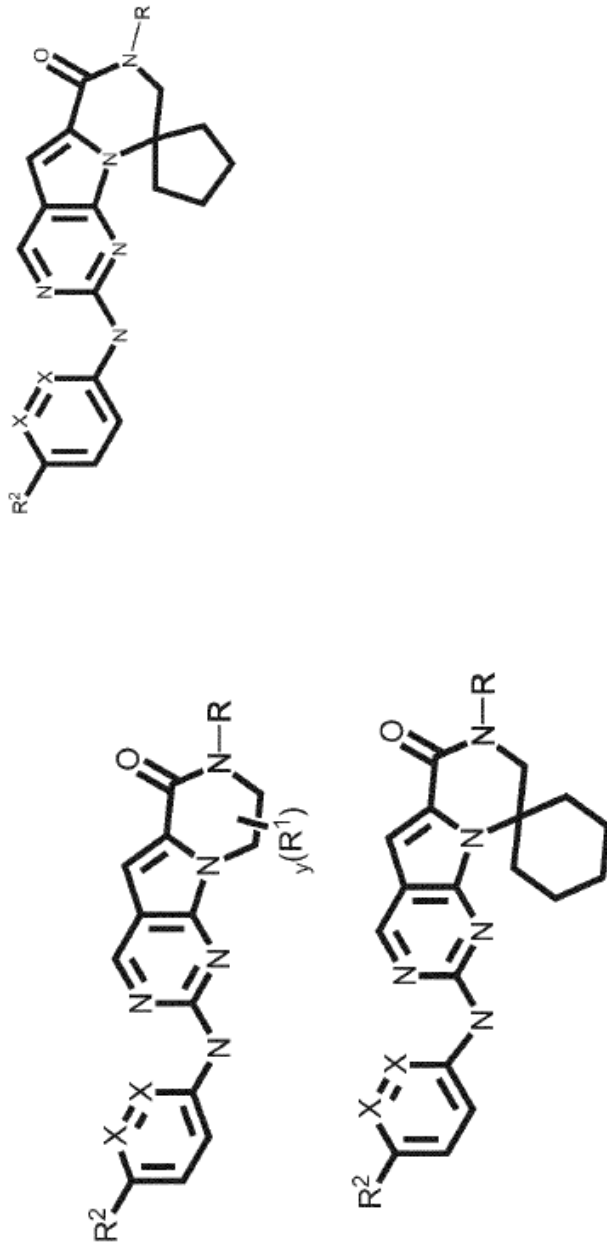


FIG. 4

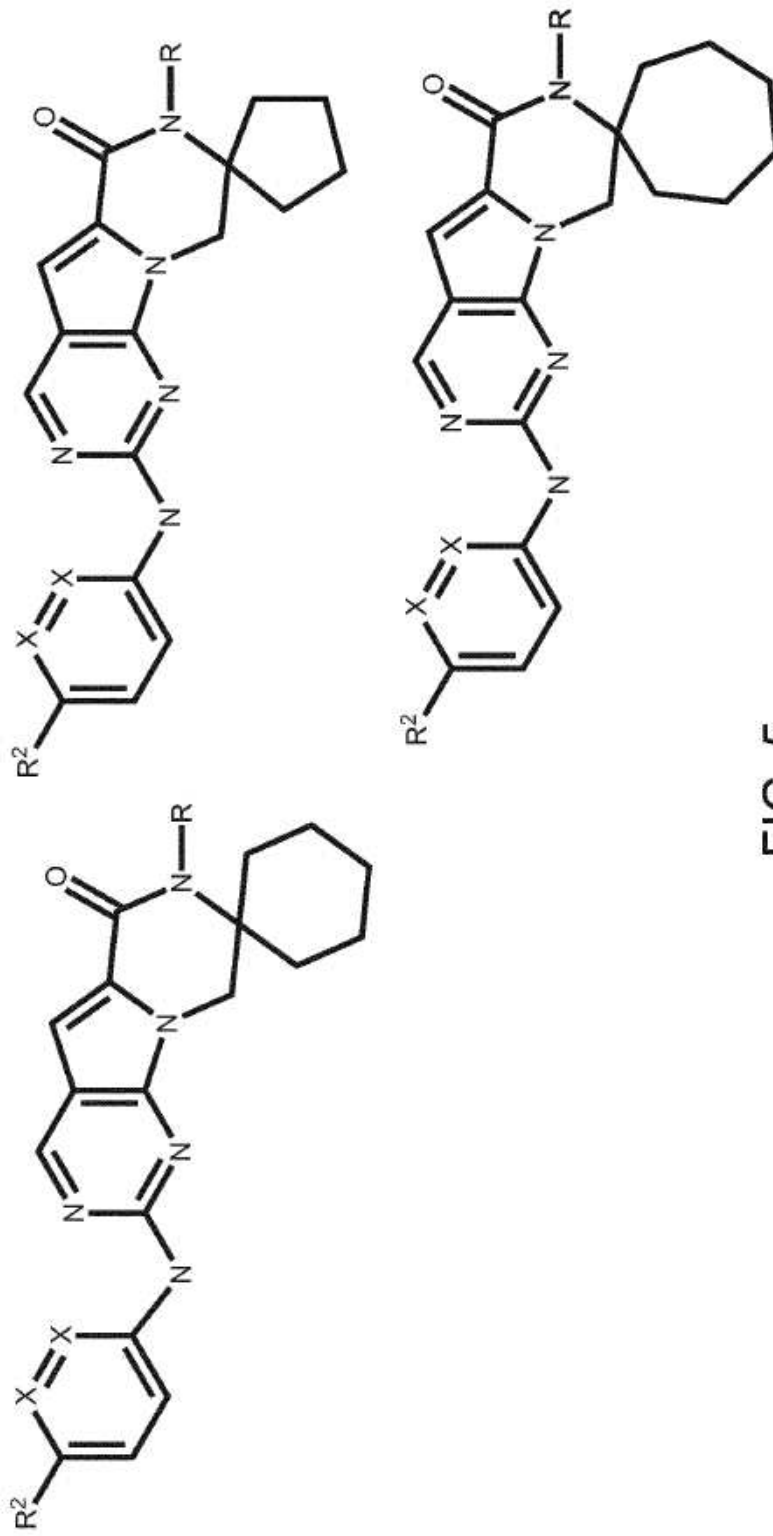


FIG. 5

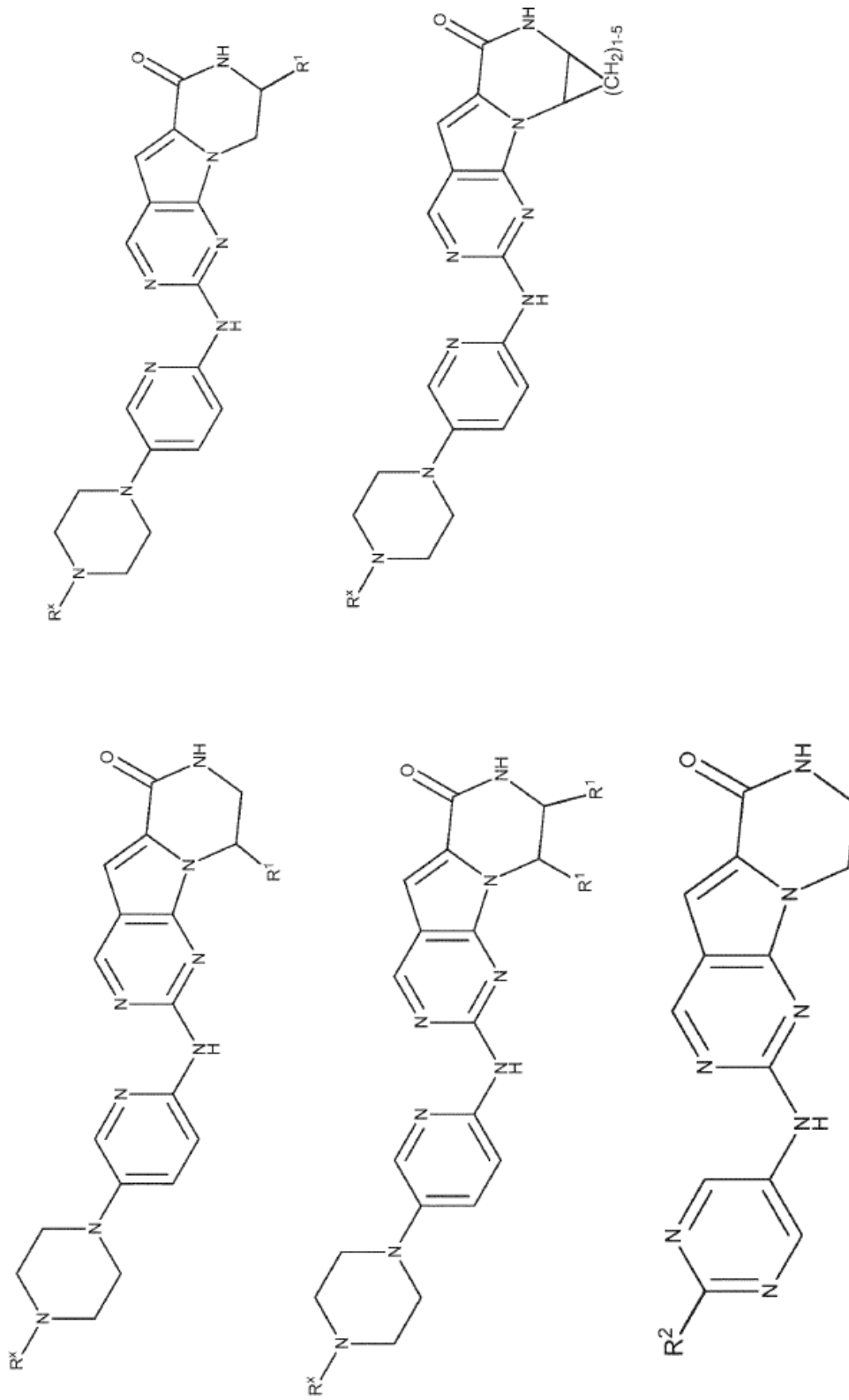


FIG. 6