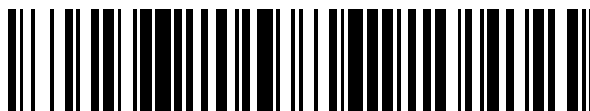


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 358**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2010 PCT/GB2010/000243**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10092340**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2010 E 10703498 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2396315**

54 Título: **Derivados de quinolina como inhibidores de PI3K quinasa**

30 Prioridad:

13.02.2009 GB 0902450
19.08.2009 GB 0914533

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2017

73 Titular/es:

UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
Allée de La Recherche 60
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

ALLEN, DANIEL, REES;
BROWN, JULIEN, ALISTAIR;
BÜRLI, ROLAND;
HAUGHAN, ALAN, FINDLAY;
MACDONALD, JONATHAN, DAVID;
MATTEUCCI, MIZIO;
OWENS, ANDREW, PATE;
RAPHY, GILLES;
SAVILLE-STONÉS, ELIZABETH, ANNE y
SHARPE, ANDREW

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 598 358 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como inhibidores de PI3K quinasa

La presente invención se refiere a una clase de derivados de piridina para su uso en terapia. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), y en consecuencia son de beneficio como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de efectos adversos de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

La ruta PI3K está implicada en una variedad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que son operativas en una variedad de enfermedades humanas. Por lo tanto, las PI3K proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, la supervivencia celular, el tráfico de membrana, el transporte de glucosa, el crecimiento de neuritas, alteración de la membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (cf. S. Ward et al., *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213; y S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); y se sabe que están implicadas en la patología del cáncer, y en enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (cf. M.P. Wymann et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). La sobreexpresión aberrante de la ruta PI3K está implicada en una amplia variedad de cánceres humanos (cf. S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, siendo inhibidores de PI3K potentes y selectivos, por lo tanto, son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Éstas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares como la trombosis, hipertrofia cardíaca, la hipertensión, y la contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante la insuficiencia cardíaca); trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, trauma en la cabeza y las convulsiones; trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2; enfermedades oncológicas incluyendo leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma, y cánceres humanos de hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello del útero; el dolor y los trastornos nociceptivos; y trastornos oftálmicos incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (DMAE).

Además, los compuestos de uso en la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de uso en esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a las enzimas PI3K humanas.

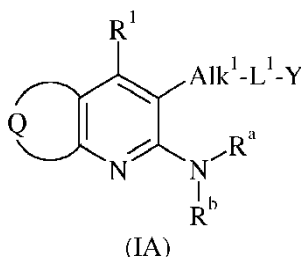
Los documentos WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen varias series de derivados de quinolina y quinoxalina que están estructuralmente relacionadas entre sí y se dice que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K δ humana y que son de utilidad en el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por PI3K.

La solicitud de patente internacional tramitada junto a la presente PCT/GB2008/004171, publicada el 2 de julio de 2009 como el documento WO 2009/081105, y la solicitud de patente internacional tramitada junto a la presente PCT/GB2009/002504 (reivindicando prioridad de la solicitud de patente de Reino Unido 0819593.5) describen clases separadas de derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados como inhibidores selectivos de enzimas PI3K que son de beneficio en el tratamiento de condiciones adversas inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológica, nociceptiva y oftálmicas.

Ninguno de la técnica anterior disponible hasta la fecha, sin embargo, da a conocer o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de piridina fusionados de uso en la presente invención. En particular, ninguna de las publicaciones de la técnica anterior disponibles proporciona la sustitución por un resto de amina no cíclica en el anillo de piridina.

Los compuestos de uso en la presente invención son inhibidores de PI3K potentes y selectivos que tienen una afinidad de unión (IC₅₀) para la isoforma PI3K α humana y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona experta apreciará que una cifra inferior a IC₅₀ indica un compuesto más activo). Los compuestos de uso de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, típicamente al menos 20 veces de afinidad selectiva, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, e idealmente al menos una afinidad selectiva de 100 veces, para la isoforma humana PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ en relación con otras quinastas humanas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



donde

Q representa el resto de un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C₃₋₇ cicloalquilalquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, C₃₋₇ heterocicloalquil-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di(C₁₋₆)-alquilamino, halógeno, ciano and trifluorometilo;

Alk¹ representa una cadena de alquileno C₁₋₃ lineal o ramificada, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de trifluorometilo, arilo, oxo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilalcoxi (C₁₋₆), aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo y di(C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo;

L¹ representa oxígeno o N-R²;

Y representa pirrolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, indolilo, isoquinolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazinilo, triazinilo, indazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, purin-2-ilo, 7H-purin-6-ilo, 9H-purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo, triazolopirimidinilo, piridopirimidin-4-ilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, naftiridinilo o pteridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, arilamino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, heterocicloalquil C₃₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y dialquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo;

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a representa trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di(C₁₋₆)-alquilamino, fenilamino, piridinilamino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino y aminocarbonilo; y

R^b representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

para uso en terapia.

Donde cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IA) anterior se establece para estar opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido por uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos serán no sustituidos, o sustituidos por uno o dos sustituyentes.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de uso de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de uso de la invención incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de uso en la invención llevan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IA) anterior. Dichos

- 5 solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como éter dietílico o tetrahydrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (IA) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.
- Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas tales como alcoxi C₁₋₆", alquil C₁₋₆-tio", alquil C₁₋₆-sulfonilo" y alquil C₁₋₆-amino" se deben interpretar en consecuencia.
- La expresión "cadena de alquileo C₁₋₃" se refiere a una cadena de alquileo divalente lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.
- 15 Los grupos alqueno adecuados incluyen grupos alqueno C₂₋₆ de cadena lineal y ramificados. Los ejemplos típicos incluyen los grupos vinilo, alilo y dimetilalilo.
- Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.
- Los grupos aril-alquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.
- 20 Los grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahydrofurano, dihydrobenzofurano, tetrahydrotieno, pirrolidino, indolino, tiazolidino, imidazolidino, tetrahydropirano, cromano, dioxano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, homopiperidino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino y tiomorfolino.
- 25 Los grupos heteroarilo adecuados incluyen los grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, tienopirimidinilo (incluyendo tieno[2,3-d]pirimidinilo), pirrolilo, indolilo, pirrolopiridinilo (incluyendo pirrolo[2,3-b]piridinilo y pirrolo[3,2-c]piridinilo), pirrolotriazinilo (incluyendo pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo), pirazolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo (incluyendo pirazolo[1,5-a]piridinil), pirazolopirimidinilo (incluyendo pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y pirazolo[3,4-d]pirimidinil), pirazolotriazinilo (incluyendo pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinilo), oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo (incluyendo imidazo[1,2-a]piridinilo y imidazo[4,5-b]piridinil), purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazopirazinilo (incluyendo imidazo[1,2-a]pirazinil), oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazolopirimidinilo (incluyendo [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil), benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolino, isoquinolino, naftiridinilo, piridopirimidinilo (incluyendo pirido[3,2-d]pirimidinil), piridazinilo, cinnolino, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.
- 30 El término "halógeno" como se usa en el presente documento pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.
- 35 Cuando los compuestos de fórmula (IA) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La invención se ha de entender para extender a todos sus enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo los racematos. La Fórmula (IA) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que indique o se muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (IA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH₂C=O)↔enol (CH=CHOH) o tautómeros de amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La Fórmula (IA) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que indique o se muestre lo contrario.
- 40 Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas más adelante, de hecho, puede estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, siendo preferido el isótopo(s) más abundante. Por lo tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas más adelante, puede estar presente como un átomo ^{de} ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferiblemente ¹H. Del mismo modo, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas más adelante, puede estar presente como un átomo de ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferiblemente ¹²C.
- 45 En los compuestos de fórmula (IA), el resto Q se define como que representa el resto de un anillo de fenilo opcionalmente sustituido. De esto se ha de entender que la variable Q, cuando se toma junto con los dos átomos de

carbono del anillo de piridina al que se fusiona el anillo que contiene Q, representa un anillo de fenilo opcionalmente sustituido.

5 El resto Q representa el resto de un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes. En una realización, el resto Q representa el resto de un anillo de fenilo no sustituido. En otra realización, el resto Q representa el resto de un anillo de fenilo sustituido. En un aspecto de aquella realización, el resto Q representa el resto de un anillo de fenilo monosustituido. En otro aspecto de aquella realización, el resto Q representa el resto de un anillo de fenilo disustituido.

Típicamente, el anillo del cual el resto Q es el resto puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o halógeno.

10 De forma adecuada, el anillo del cual el resto Q es el resto puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

De forma adecuada, el anillo del cual el resto Q es el resto puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, especialmente fluoro o cloro. En una realización, el anillo del cual el resto Q es el resto está opcionalmente sustituido por fluoro. En otra realización, el anillo del cual el resto Q es el resto está opcionalmente sustituido por cloro.

15 Los valores típicos de Alk¹ incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)metileno y (metil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas pueden estar opcionalmente sustituidas por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente. Tales cadenas son no sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Preferiblemente, dichas cadenas son no sustituidas o monosustituidas. En una realización, dichas cadenas son no sustituidas. En otra realización, dichas cadenas son monosustituidas.

20 Los ejemplos de sustituyentes particulares en la cadena de alquileo representada por Alk¹ incluyen trifluorometilo, fenilo, oxo, hidroxilo, etoxi, etoxicarbonilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, trifluorometoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

Típicamente, Alk¹ representa metileno o (metil)metileno.

Un valor particular de Alk¹ es (metil)metileno, es decir, -CH(CH₃)-. Otro valor de Alk¹ es metileno, es decir -CH₂-.

En una realización, L¹ representa oxígeno. En otra realización, L¹ representa N-R².

25 Los valores seleccionados de Y incluyen pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo, 9*H*-purin-6-ilo, triazolopirimidinilo (especialmente [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il), pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo y triazinilo (especialmente [1,3,5]triazin-2-il), cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

30 Los valores típicos de Y incluyen triazinilo, 9*H*-purin-6-ilo y pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

Los valores particulares de Y incluyen 9*H*-purin-6-ilo y pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo, cada uno de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en el grupo Y incluyen halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino y alquil C₁₋₆-amino.

35 Ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales sobre el grupo Y incluyen alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo y amino.

Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales sobre el grupo Y incluyen alquilo C₁₋₆ y amino.

40 Ejemplos de sustituyentes particulares sobre el grupo Y incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, N-metilazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, N-metilpirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, N-metilpiperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, N-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

45 Ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares sobre el grupo Y incluyen fluoro, ciano, metilo, metiltio, metilsulfonilo, amino y metilamino.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes particulares sobre el grupo Y incluyen metilo, metiltio, metilsulfonilo y amino.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares sobre el grupo Y incluyen amino y metilo.

En una realización, Y representa 9*H*-purin-6-ilo, 2-fluoro-9*H*-purin-6-ilo o 2-amino-9*H*-purin-6-ilo.

En otra realización, Y representa pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo o 1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo.

En otra realización, Y representa opcionalmente sustituido triazinilo. En un aspecto de aquella realización, Y representa 4-amino-[1,3,5]triazin-2-ilo. En otro aspecto de aquella realización, Y representa 4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilo. En un aspecto más de aquella realización, Y representa 4-amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilo.

- 5 En otra realización, Y representa opcionalmente sustituido triazolopirimidinilo. En un aspecto de aquella realización, Y representa triazolopirimidinilo sustituido por alquilo C₁₋₆, especialmente 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilo.

En otra realización, Y representa opcionalmente piridopirimidin-4-ilo sustituido, especialmente pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo.

- 10 En otra realización, Y representa opcionalmente pirimidin-2-ilo sustituido, especialmente 4-amino-5-cianopirimidin-2-ilo.

Típicamente, R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

- 15 En una realización, R¹ representa hidrógeno. En otra realización, R¹ representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa cloro. En una realización más, R¹ representa C₁₋₆ alquilo, especialmente metilo. En una realización adicional, R¹ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi.

Valores adecuados del grupo R¹ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo y metoxi. De forma adecuada, R¹ representa hidrógeno o metilo. Típicamente, R¹ representa hidrógeno.

En una realización, R² representa hidrógeno. En otra realización, R² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Valores adecuados del grupo R² incluyen hidrógeno y metilo.

- 20 Valores seleccionados de R^a incluyen alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆) y heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

- 25 Valores ilustrativos de R^a incluyen alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

Valores típicos de R^a incluyen alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇, cada uno de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

- 30 De modo ilustrativo, R^a representa trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinil, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, benzimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente. Además, R^a puede representar tetrahidropiranilo o dioxanilmetilo, cada uno de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

- 35 40 45 Típicamente, R^a representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente. Típicamente, R^a puede representar también piperidinilo, tetrahidrofurilmetilo o imidazolidiniletilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente. Típicamente, R^a puede representar también ciclopropilmetilo, bencilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidinilpropilo, dioxanilmetilo, imidazolilmetilo o piridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

De forma deseable, R^a representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, bencilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidinilpropilo, dioxanilmetilo, imidazolidiniletilo, imidazolilmetilo o piridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

- 50 Oportunamente, R^a representa metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, ciclopropilo, piperidinilo, tetrahidrofurilmetilo o imidazolidiniletilo, cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados sobre R^a incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, hidroxilo, oxo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi y alquil C₂₋₆-carbonilamino.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados sobre R^a incluyen alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alquil C₂₋₆-carbonilo y alquil C₂₋₆-carbonilamino.

- 5 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos sobre R^a incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino y aminocarbonilo. Ejemplos adicionales de sustituyentes específicos sobre R^a incluyen etoxi.
- 10 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos sobre R^a incluyen metilo, metoxi, etoxi, metiltio, hidroxilo, oxo, acetilo, carboxi y acetilamino.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes específicos sobre R^a incluyen metoxi, etoxi, hidroxilo, oxo, acetilo y acetilamino.

- 15 Valores particulares de R^a incluyen metilo, carboximetilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, metiltioetilo, hidroxietilo, acetilaminoetilo, metoxipropilo, dihidroxipropilo, metoxiprop-2-ilo, *n*-butilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, ciclopropilo, hidroxiciclopropilmetilo, bencilo, tetrahidropirano, oxopiperidinilo, acetilpiperidinilo, tetrahydrofurilmetilo, oxopirrolidinilmetilo, acetilpirrolidinilmetilo, oxopirrolidinil-propilo, dioxanilmetilo, imidazolidinonilmetilo, metilimidazolilmetilo y piridinilmetilo.

Valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, hidroxietilo, acetilaminoetilo, metoxipropilo, *n*-butilo, ciclopropilo, oxopiperidinilo, acetilpiperidinilo, tetrahydrofurilmetilo y imidazolidinonilmetilo.

- 20 En una realización particular, R^a representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de aquella realización, R^a representa metilo. En otro aspecto de aquella realización, R^a representa *n*-butilo.

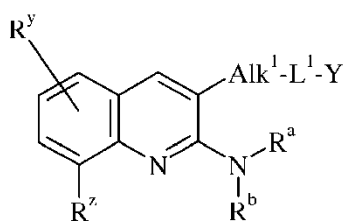
Un valor particular de R^a es oxopiperidinilo, especialmente 2-oxopiperidin-5-ilo.

En una realización favorecida, R^a representa oxopirrolidinilmetilo, especialmente 2-oxopirrolidin-5-ilmetilo.

Favorablemente, R^a representa piridinilmetilo, especialmente el *N*-óxido derivado del mismo.

- 25 De forma adecuada, R^b representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^b es hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En un aspecto de aquella realización, R^b representa metilo. En otro aspecto de aquella realización, R^b representa etilo. En una realización más, R^b representa cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 30 Una sub-clase de compuestos de uso en la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIA) y *N*-óxidos del mismo, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



(IIA)

en donde Alk¹, L¹, Y, R^a y R^b son como se define anteriormente; y

- 35 R^y y R^z representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, halógeno, ciano o trifluorometilo;

para uso en terapia.

Típicamente, R^y representa hidrógeno o halógeno. De forma adecuada, R^y representa hidrógeno.

- 40 En una realización, R^y representa hidrógeno. En otra realización, R^y representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^y representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^y representa cloro.

Típicamente, R^z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno. Oportunamente, R^z representa alquilo C₁₋₆ o halógeno. De forma adecuada, R^z representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

En una realización, R² representa hidrógeno. En otra realización, R² representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo. En una realización más, R² representa halógeno. En un aspecto de aquella realización, R² representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro.

- 5 Nuevos compuestos específicos de uso en la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos que acompañan, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uso en la invención como se describe anteriormente, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

15 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

25 Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

30 Los compuestos de fórmula (IA) se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes de dosis múltiples, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes del uso.

35 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IA) también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular.

40 Para la administración nasal o administración por inhalación, los compuestos de uso en la presente invención pueden ser administrados convenientemente en la forma de una presentación de pulverización de aerosol para envases presurizados o un nebulizadores, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado o mezcla de gases.

45 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede acompañarse de instrucciones para su administración.

50 Para la administración tópica los compuestos de uso en la presente invención pueden ser convenientemente formulados en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

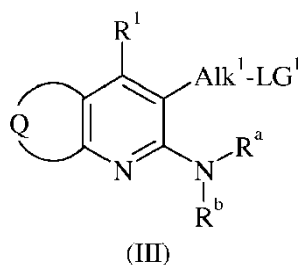
55 Para la administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden ser convenientemente formuladas como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, ya sea con o sin un

conservante tal como un bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o clorhexidina acetato. Alternativamente, para la administración oftálmica los compuestos pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

5 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente en forma de supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

10 La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variarán dependiendo del compuesto elegido y del estado del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar desde alrededor de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, por ejemplo, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, para la administración nasal o la
15 administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de fórmula (IA) anteriores pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):

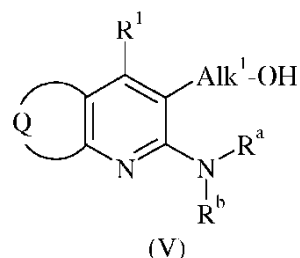


20 en donde LG¹ representa un grupo saliente adecuado, y Q, Alk¹, L¹, Y, R¹, Rᵃ y Rᵇ son como se define anteriormente.

El grupo saliente LG¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo o yodo.

25 La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidróxido de sodio acuoso .

Los intermedios de fórmula (III) anterior en donde LG¹ es bromo o yodo pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (V):

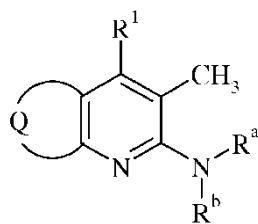


30 en donde Q, Alk¹, R¹, Rᵃ y Rᵇ son como se define anteriormente; por bromación o yodación.

La reacción de bromación se realiza convenientemente por agitación del compuesto (V) con un agente de bromación apropiado, por ejemplo tribromuro de fósforo, en un disolvente adecuado, por ejemplo a hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano.

35 La reacción de yodación se realiza convenientemente por agitación del compuesto (V) con un agente de yodación apropiado, por ejemplo, yodo elemental, en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, típicamente en presencia de trifenilfosfina e imidazol.

Alternativamente, los intermedios de fórmula (III) anteriores, en donde Alk¹ representa metileno y LG¹ es bromo pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en donde Q, R¹, R^a y R^b son como se define anteriormente; por bromación.

La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo a disolvente halogenado, tal como tetracloruro de carbono, en presencia de un agente de bromación adecuado, por ejemplo *N*-bromosuccinimida, típicamente en presencia de un catalizador, tal como peróxido de benzoilo.

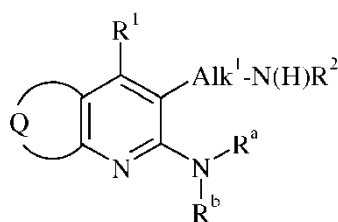
5

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) en donde L¹ representa oxígeno pueden prepararse por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula LG²-Y, en el que Y es como se define anteriormente y LG² representa un grupo saliente adecuado.

10 El grupo saliente LG² es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo. Alternativamente, LG² puede ser un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo.

La reacción se realiza convenientemente por agitación del compuesto (V), típicamente a una temperatura elevada, con un compuesto LG²-Y en un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o 1,4-dioxano, típicamente bajo condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base inorgánica, tal como hidruro de sodio.

15 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde L¹ representa N-R² pueden prepararse por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula LG²-Y con un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en donde Q, Alk¹, Y, R¹, R², R^a, R^b y LG² son como se define anteriormente.

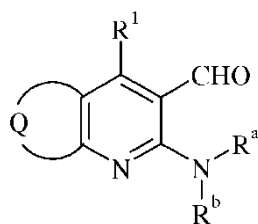
La reacción se realiza convenientemente a una temperatura apropiada, por ejemplo, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, *n*-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

20

Los intermedios de fórmula (VIII) en donde R² representa hidrógeno pueden prepararse tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con ftalimida de potasio; seguido del tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. Alternativamente, pueden prepararse tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con azida de sodio; seguido del tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

25

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde Alk¹ representa metileno y L¹ representa N-R² pueden prepararse por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-N(H)R² con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

30

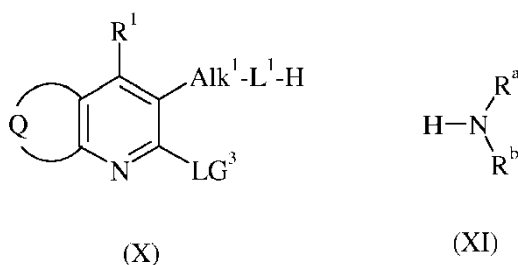
en donde Q, Y, R¹, R², R^a y R^b son como se define anteriormente; bajo condiciones reductoras.

La reacción se realiza convenientemente por agitación del compuesto (IX) con un compuesto Y-N(H)R² a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, en presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado comprende una mezcla de dicloruro de di-*n*-butilino y fenilsilano.

Los intermedios de fórmula (VIII) en donde Alk¹ representa metileno y R² representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, pueden prepararse tratando un compuesto adecuado de fórmula (IX) anterior con a alquilamina C₁₋₆, por ejemplo metilamina, en presencia de *n*-propóxido de titanio (IV) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropilamina; seguido del tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio.

Los intermedios de fórmula (V) en donde Alk¹ representan metileno pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (IX) por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio.

Los intermedios de fórmula (V) y (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI):

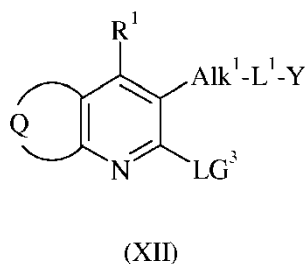


en donde Q, Alk¹, L¹, R¹, R^a y R^b son como se define anteriormente, y LG³ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente LG³ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, isopropanol, *n*-butanol o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (IA) pueden prepararse por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (XII):



en donde Q, Alk¹, L¹, Y, R¹ y LG³ son como se define anteriormente.

La reacción entre los compuestos (XI) y (XII) se realiza convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición. Un catalizador de metal de transición adecuado es una sal de cobre (I), por ejemplo un haluro de cobre (I), tal como yoduro de cobre (I).

Además, la reacción puede ser llevada a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo isopropanol, etilenglicol o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo una sal de fosfato, tal como fosfato de potasio, o una sal de carbonato, tal como carbonato de cesio.

Los intermedios de fórmula (XII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula LG²-Y, en el que Y y LG² son como se define anteriormente, bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (V) o (VIII) con un compuesto de fórmula LG²-Y.

Cuando no estén comercialmente disponibles, los materiales de partida de fórmula (IV), (VI), (IX), (X) y (XI) pueden

prepararse por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

Se entiende que cualquier compuesto de fórmula (IA) inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procedimientos puede, cuando sea apropiado, ser elaborado posteriormente en otro compuesto de fórmula (IA) por técnicas conocidas en la técnica. A modo ilustrativo, un compuesto de fórmula (IA) en donde el resto Y es sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, puede ser convertido en el compuesto correspondiente en donde Y es sustituido por amino (-NH₂) por tratamiento con amoniaco. De forma similar, un compuesto de fórmula (IA) en donde el resto Y es sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, puede ser convertido en el compuesto correspondiente en donde Y es sustituido por alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo metilamino o *terc*-butilamino), dialquilamino (C₁₋₆) (por ejemplo, dimetilamino) o arilamino (por ejemplo, fenilamino) por tratamiento con la alquilamina C₁₋₆ apropiada (por ejemplo, metilamina o *terc*-butilamina), dialquilamina (C₁₋₆) (por ejemplo, dimetilamina) o arilamina (por ejemplo, anilina) respectivamente.

Un compuesto de fórmula (IA) en donde Y es sustituido por alquiltio C₁₋₆, por ejemplo metiltio, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde Y es sustituido por alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo el ácido 3-cloroperoxibenzoico. La eliminación del resto alquilsulfonilo C₁₋₆ de un compuesto de fórmula (IA) en donde Y es sustituido por alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilo, puede realizarse por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio.

Cuando una mezcla de productos es obtenida de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de uso en la invención, el producto deseado puede separarse de ahí a un estado apropiado por métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía de columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes apropiado.

Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de uso en la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IA) puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, derivados diastereoisómeros, por ejemplo, sales, pueden producirse por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA), por ejemplo, un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero deseado recuperarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereoisómero sea una sal. En otro proceso de resolución un racemato de fórmula (IA) se puede separar usando HPLC quiral. Por otra parte, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener mediante el uso de un compuesto intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular se puede obtener mediante la realización de una biotransformación enzimática enantiómero-específica, por ejemplo una hidrólisis del éster usando una esterasa, y purificando después sólo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípoda éster sin reaccionar. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también pueden usarse con intermedios o productos finales en donde se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando los métodos conocidos de la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de uso en esta invención inhiben potentemente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanos.

Ensayos de inhibición enzimáticos

La medición de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad lípido cinasa de las cuatro clases isoformas de quinasa 1 PI3 (α , β , γ y δ) se realizó usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo homogéneo disponible en el mercado como se describe por Gray et al., Anal. Biochem., 2003, 313, 234-245, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron a 2 μ M de ATP y a una concentración de quinasa PI3 purificada clase 1 conocida para generar un producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Las diluciones del inhibidor en DMSO se añadieron al ensayo y se compararon con los ensayos a cabo en presencia de 2% (v/v) de DMSO solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad enzimática en un 50% es citado como el IC₅₀.

Cuando se probó en el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos adjuntos se encontraron que todos poseen valores de IC₅₀ para la inhibición de la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humana de 50 M o mejor.

Ejemplos

Abreviaturas

MeCN:	acetonitrilo	DCM:	diclorometano
Et ₂ O:	éter de dietilo	DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida	EtOAc:	acetato de etilo
NMP:	1-metil-2-pirrolidinona	THF:	tetrahidrofurano
TFA:	ácido trifluoroacético	PPh ₃ :	trifenilfosfina
Me:	Metilo	Ph:	fenilo
MeOH:	metanol	DMSO:	dimetilsulfóxido
MCPBA:	ácido 3-cloroperoxibenzoico	TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
r.t.:	temperatura ambiente	RT:	tiempo de retención
SiO ₂ :	sílice	h:	hora
a:	Ancho	M:	masa
HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución		
LCMS:	cromatografía líquida de espectrometría de masas		
ES+:	electronebulización de ionización positiva		

Condiciones analíticas

- 5 Todos los RMN se obtuvieron a 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con la ayuda del software Beilstein Autonom o CambridgeSoft Cartucho Chemistry (v. 9.0.0.182).

- 10 Todas las reacciones que implicaban reactivos con aire o sensibles a la humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno usando disolventes secos y cristalería. La desgasificación se realizó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción.

Condiciones analíticas	Método	Descripción	
10cm_ESCI_AmmBicarb_MeCN		Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano)
10cm_ESCI_Bicarb_MeCN	1		Agua (de alta pureza a través de una Unidad PureLab Option) con bicarbonato de amonio 10 mM
10cm_ESI_Bicarb			
10cm_ESI_Bicarb_MeCN		Columna:	Waters Xterra MS 5 µm C18, 100
10cm_APCI_Formic			x 4.6 mm (cartucho de guardia Plus)

ES 2 598 358 T3

Condiciones analíticas	Método	Descripción		
		Caudal:	2 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/Bicarb	
			B: MeCN	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		0,50	95	5
		4,00	5	95
		5,50	5	95
		5,60	95	5
		6,50	95	5
		Disolventes:	Acetonitrilo (lejos de grado UV) con 00,1% (v / v) de ácido fórmico	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad opcional Purelab) con ácido fórmico al 0,1%	
10cm_ESI_Formic		Columna:	Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)	
10cm_ESI_Formic_MeCN	2	Caudal:	2 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		3,50	5	95
		5,50	5	95
		5,60	95	5
		6,50	95	5
		Disolventes:	Metanol (grado LC-MS) con 00,1% (v/v) de ácido fórmico	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad opcional Purelab) con ácido fórmico al 0,1%	

ES 2 598 358 T3

Condiciones analíticas	Método	Descripción		
		Columna:	Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)	
10cm_ESI_Formic_MeOH	3	Caudal:	2 mL/min	
		Gradiente:	A:	Agua/ácido fórmico
			B: MeOH/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		3,50	5	95
		7,00	5	95
		7,10	95	5
		8,00	95	5
15cm_Formic_Slow_Sunfire_HPLC	4	Disolventes:	Acetonitrilo (lejos de grado UV) con 0,1% (v/v) ácido fórmico	
15cm_Formic_Slow				
15cm_ESCI_Formic			Agua (de alta pureza a través de la unidad Ultra PURELAB) con ácido fórmico 0,1%	
		Columna:	Waters Sunfire 5 µm C18, 150 x 4,6 mm	
		Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	98	2
		4,00	98	2
		20,0	0	100
		22,0	0	100
		22,5	98	2
		24	98	2
		Disolventes:	Acetonitrilo (lejos de grado UV) con 0,1% (v/v) de ácido	

ES 2 598 358 T3

Condiciones analíticas	Método	Descripción		
			fórmico	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad Ultra PURELAB) con ácido fórmico 0,1%	
		Columna:	Waters Sunfire 5 µm C18, 150 x 4,6 mm	
15cm_Formic_Sunfire_HPLC_MeCN	5	Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		1,00	95	5
		30,0	0	100
		40,0	0	100
		40,5	95	5
		45	95	5
		Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano)	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad opcional Purelab) con carbonato ácido de amonio 10 mM	
		Columna:	Waters Xbridge 5 µm C18 (2), 250 x 4,6 mm	
25cm_Bicarb_Slow_XBridge_HPLC_MeCN	6	Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		2,5	95	5
		22	0	100
		25	0	100
		25,1	95	5

ES 2 598 358 T3

Condiciones analíticas	Método	Descripción		
		26,5	95	5
		Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano)	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad opcional Purelab) con carbonato ácido de amonio 10 mM	
		Columna:	Waters Xterra 5 µm C18 (2), 250 x 4,6 mm	
25cm_Bicarb_Xbridge_HPLC	7	Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		1,00	95	5
		30,0	0	100
		40,0	0	100
		40,5	95	5
		45	95	5
		Disolventes:	Acetonitrilo (lejos de grado UV) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad opcional Purelab) con ácido fórmico al 0,1%	
		Columna:	Supelco, Ascentis® Express C18, 2,7 µm C18, 150 x 4,6 mm	
15cm_Formic_Ascentis_HPLC CH3CN	8	Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	96	4
		3,00	96	4
		9,00	0	100
		13,6	0	100

		13,7	96	4
		15,0	96	4
		Disolventes:	Acetonitrilo al 100% (lejos de grado UV)	
			Agua (de alta pureza a través de la unidad Ultra Purelab) con bicarbonato de amonio 10 mM	
15cm_Bicarb_ETERNITY_HPLC_CH3CN	9	Columna:	Hichrom, Kromasil Eternity, 2,5 µm C18, 150 x 4,6 mm	
		Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Bicarbonato de amonio 10mM en agua	
			B: 100% MeCN	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95,5	4,5
		3,00	95,5	4,4
		9,00	0	100
		13,6	0	10
		13,7	95,5	4,5
		15	95,5	4,5

Intermedio 1

Éster de terc-butilo del ácido [1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)etil]carbámico

5 A una solución de 2-cloro-8-metilquinolin-3-carboxaldehído (3,3 g, 16 mmol) en THF (100 mL) bajo nitrógeno enfriado a -78°C se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3M en Et_2O , 6,0 mL, 18 mmol). Después de agitar a -78°C durante 1 h la mezcla se dejó calentar a t.a. y se añadió 5% ácido acético acuoso (20 mL). La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El resto se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , 33% EtOAc en heptano) para dar el alcohol deseado como un sólido blanco. A una solución de este

10 sólido (2,6 g, 11,6 mmol) en DCM se añadió PPh_3 (3,0 g, 11,5 mmol), yodo (2,8 g, 11,0 mmol) e imidazol (1,0 g, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después se lavó con agua (2 x 75 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró a través de gel de sílice (20 g) y la sílice se lavó con DCM. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar el yoduro deseado como un sólido marrón. A una solución de este yoduro (2,6 g, 7,85 mmol) en DMF seco (20 mL) bajo nitrógeno se añadió azida de sodio (1,0 g, 15,3 mmol), y la mezcla se agitó a t.a.

15 durante 18 h. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un líquido amarillo palo. Esto se disolvió en THF (30 mL) y se añadieron PPh_3 (2,8 g, 10,7 mmol) y agua (5 mL). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a t.a., el disolvente orgánico se eliminó *in vacuo* y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1M y se lavó con EtOAc (50 mL). La capa acuosa se

20 basificó con NaOH 1M y se extrajo con DCM (2 x 75 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo* para dar la amina deseada como una goma incolora. A una solución de esta amina (2,2 g, 9,95 mmol) en DCM seco (50 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,2 g, 10,1 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , 33% EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (2,6 g, 50%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl_3) 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,01-5,22 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,20-1,60 (m, 12H). LCMS (ES+) 321, 323 (M+H)⁺.

25

Intermedio 2**Éster de *terc*-butilo del ácido {1-[2-(*N*-butil-*N*-metilamino)-8-metilquinolin-3-il]etil}carbámico**

A una solución del *Intermedio 1* (200 mg, 0,62 mmol) en NMP (4 mL) se añadieron *N*-metilbutilamina (0,37 mL, 3,12 mmol) y DIPEA (0,56 mL, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C en un tubo sellado toda la noche. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 5-10% EtOAc en bencina 40-60) para dar el *compuesto del título* (127 mg, 55%) como un aceite viscoso amarillo. δ_H (CDCl₃) 7,90 (s, 1H), 7,52 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 16H), 0,93 (t, *J* 8,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) 372 (M+H)⁺.

Intermedio 3**1-(2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)met-(*E*)-ilidenoamida del ácido (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínico**

A una solución de 2-cloro-8-metilquinolina-3-carboxaldehído (2,05 g, 10 mmol) en THF seco (20 mL) bajo nitrógeno se añadió isopropóxido de titanio (5,68 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. (*R*)-(+)-2-Metil-2-propanesulfínico (1,21 g, 10 mmol) se añadió a la reacción que se agitó a t.a. durante 72 h. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (150 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el *compuesto del título* (2,4 g, 72%) como un sólido amarillo palo. δ_H (CDCl₃) 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS (ES+) 309, 311 (M+H)⁺.

Intermedio 4**[(*S*)-1-(2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)etil]amida del ácido (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínico**

A una solución del *Intermedio 3* (1,9 g, 6,15 mmol) en DCM seco (40 mL) bajo nitrógeno enfriado a -78°C se añadió gota a gota en 10 minutos una solución de bromuro de metilmagnesio (4,1 mL, 12,3 mmol, 3,0M en DCM). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 18 h. Se añadió una solución de NH₄Cl saturada (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar un aceite amarillo. Esto se cristalizó a partir de bencina 40-60 para proporcionar el *compuesto del título* (900 mg, 45%) como un sólido amarillo palo. δ_H (CDCl₃) 8,17 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,09-5,12 (m, 1H), 3,44 (d, *J* 4,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,71 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (ES+) 325, 327 (M+H)⁺.

Intermedios 5 y 6**[ELIMINADO]****Intermedio 7****6-Cloro-9-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-9*H*-purina**

Se trató 6-cloropurina (5,0 g, 32 mmol) en DMF (75 mL) con carbonato de potasio (9,0 g, 65 mmol) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (7,0 g, 42 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 20% EtOAc en isohexano) para dar el *compuesto del título* (4,9 g, 54%) como un sólido blanquecino. δ_H (CDCl₃) 8,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 5,71 (2H, s), 3,71-3,61 (2H, m), 1,03-0,93 (2H, m), 0,00 (9H, s).

Intermedio 8**[ELIMINADO]****Intermedio 9*****N*-(3-Fluoro-2-metilfenil)acetamida**

A una solución de 3-fluoro-2-metilaniolina (6,00 g, 48 mmol) en DCM seco (100 mL) bajo nitrógeno se añadió anhídrido acético (7,6 g, 75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h después se lavó con agua (2 x 50 mL) y solución de NaOH (1M, 2 x 50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el *compuesto del título* (8,0 g, 100%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,56 (1H, s), 7,16 (1H, q, *J* 7,6 Hz), 6,99 (1H, s ancho), 6,87 (1H, t, *J* 8,4 Hz), 2,27 (3H, s), 2,16 (3H, s).

Intermedio 10**2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolina-3-carbaldehido**

A DMF seco (12 mL) a 0°C se añadió POCl₃ (48 mL) en 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y *el Intermedio 9* (8,0 g, 48 mmol) se añadió a porciones. Después de calentarse a 85°C durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se vertió gota a gota en hielo/agua (500 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (500 mL) y se secó para dar el *compuesto del título* (7,2 g, 67%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 10,56 (1H, s), 8,71 (1H, s), 7,82 (1H, q, *J* 7,6 Hz), 7,42 (1H, t, *J* 7,6 Hz), 2,67 (3H, s).

Intermedio 11**(E)-N-[(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)metilideno]-(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

A una solución de 2-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxaldehido (6,3 g, 30 mmol) en THF seco (200 mL) bajo nitrógeno se añadió isopropóxido de titanio (17,0 g, 60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,6 g, 30 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a t.a. durante 72 h y se dividió entre agua (20 mL) y DCM (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró in vacuo* para dar el *compuesto del título* (7,2 g, 76%) como un sólido amarillo palo. δ_H (CDCl₃) 9,09(1H, s), 8,83 (1H, s), 7,96 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,69 (1H, d, *J* 7,2 Hz), 7,42 (1H, t, *J* 8,4 Hz), 1,32 (9H, s).

Intermedio 12**(E)-N-[(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)metilideno]-(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

De forma similar, *el Intermedio 10* (6,6 g, 29,5 mmol), isopropóxido de titanio (17 g, 60 mmol), (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,6 g, 29,5 mmol) y THF (200 mL) dieron el *compuesto del título* (8,3 g, 86,4%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 9,12 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,71 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,40 (1H, t, *J* 8,2 Hz), 2,69 (3H, s), 1,32 (9H, s).

Intermedio 13**N-[(S)-1-(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil]-(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

A una solución del *Intermedio 11* (7,2 g, 23,5 mmol) en DCM seco (40 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota en 10 minutos a -78°C una solución de bromuro de metilmagnesio (16,0 mL, 48 mmol; 3,0M en Et₂O). Después de calentar a t.a., la mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se dividió entre una solución saturada de NH₄Cl (50 mL) y DCM (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró in vacuo* para dar un aceite amarillo que se cristalizó a partir de 40-60 éter de petróleo para dar el *compuesto del título* (4,0 g, 53%) como un sólido amarillo palo. δ_H (CDCl₃) 8,23 (1H, s), 7,16 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 7,2 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 8,4 Hz), 5,16 (1H, q, *J* 6,8 Hz), 3,45 (1H, s ancho), 1,71 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

Intermedio 14**N-[(S)-1-(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etil]-(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

De forma similar, *el Intermedio 12* (8,3 g, 25,4 mmol), bromuro de metilmagnesio (16,0 mL, 48 mmol; 3,0M in Et₂O), y DCM (100 mL) dieron el *compuesto del título* (4,2 g, 48%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,17 (1H, s), 7,63 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,16 (1H, q, *J* 6,8 Hz), 3,45 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 2,66 (3H, s), 1,70 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

Intermedio 15**1-(2-Cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución del *Intermedio 13* (4,0 g, 12,17 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió HCl conc. (1 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (100 mL) y una solución de NaOH 2M (50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. A este filtrado se añadió DIPEA (3,0 mL, 15,0 mmol) seguido de una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,0 g, 13,76 mmol) en DCM (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con disolución de NaHCO₃ saturado (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se *concentró in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 0-30% EtOAc en 40-60 éter de petróleo) para dar el *compuesto del título* (3,4 g, 86%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,23 (1H, s), 7,16 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 7,2 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 8,4 Hz), 5,18 (1H, q ancho, *J* 6,8 Hz), 3,49 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 1,54 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,48 (9H, s).

Intermedio 16**1-(2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo**

De forma similar, *el Intermedio 14* (4,2 g, 12,2 mmol), HCl conc. (1 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (2,7 g, 12,2

mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,2 mmol) dieron el *compuesto del título* (4,38 g, 90%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 8,07 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,30 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,17 (1H, m), 5,07 (1H, s ancho), 2,65 (3H, s), 1,54 (3H, d, *J* 6,4 Hz), 1,42 (9H, s).

Intermedio 17

5 Sal del ácido clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-7-fluoro-N-(2-metoxietil)quinolin-2-amina

A una solución del *Intermedio 15* (0,28 g, 0,86 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se añadió 2-metoxietilamina (75 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 h y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 0-3% MeOH en DCM) para dar un aceite naranja palo (97 mg, 55%). A una solución de este aceite en MeOH (2 mL) se añadió HCl (1,0 mL, solución 4,0M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró *in vacuo* para dar el *compuesto del título* (200 mg, 60%) como un sólido beige. δ_{H} (CDCl₃) 7,67 (1H, s), 7,52 (1H, dd, *J* 6,8 Hz), 7,29 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 6,90 (1H, t, *J* 6,8 Hz), 6,10 (1H, s ancho), 4,92 (1H, s ancho), 4,56 (1H, d ancho), 3,83 (1H, m, 1H), 3,73 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,45 (3H, s), 1,60 (3H, d, *J* 6,8 Hz).

Intermedio 18

15 Sal del ácido clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-7-fluoro-N-(3-metoxipropil)quinolin-2-amina

De forma similar, el *Intermedio 15* (0,28 g, 0,86 mmol), 3-metoxipropilamina (80 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,33 mmol) dieron el *título compuesto* (140 mg, 50%) como un sólido beige. δ_{H} (CDCl₃) 7,65 (1H, s), 7,49 (1H, dd, *J* 6,8 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 6,93 (1H, t, *J* 6,8 Hz), 6,10 (1H, s ancho), 4,88 (1H, s ancho), 4,56 (1H, d ancho), 3,63 (2H, m), 3,55 (2H, t, *J* 6,8 Hz), 3,38 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,60 (3H, d, *J* 6,8 Hz).

20 Intermedio 19

Sal del ácido clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-N,N-dietil-7-fluoro-8-metilquinolin-2-amina

De forma similar, el *Intermedio 16* (0,28 g, 0,83 mmol), dietilamina (80 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,33 mmol) dieron el *compuesto del título* (150 mg, 48%) como un sólido beige. δ_{H} (CDCl₃) 7,88 (1H, s), 7,48 (1H, dd, *J* 6,8 Hz), 7,09 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,10 (2H, s ancho), 3,46 (4H, q, *J* 6,8 Hz), 3,31 (1H, s ancho), 2,58 (3H, s), 1,41 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,19 (6H, t, *J* 6,8 Hz).

Intermedio 20

(R,E)-N-[(2,8-Dicloroquinolin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una solución de 2,8-dicloroquinolina-3-carboxaldehído (43,0 g, 0,19 mol) en THF anhidro (500 mL) se añadió isopropóxido de titanio (114 mL, 0,38 mol) a t.a. Después de 15 minutos, se añadió (*R*)-2-metil-2-propanosulfonamida (23,0 g, 0,19 mol) y la agitación se continuó durante 17 h a t.a. Se añadió agua (1 L) a la mezcla de reacción y el precipitado obtenido se filtró y se lavó con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para dar el *compuesto del título* (61 g, 97%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (CDCl₃) 9,11 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,93 (1H, dd, *J* 7,54, 1,31 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,22, 1,31 Hz), 7,55 (1H, t, *J* 7,88 Hz), 1,33 (9H, s).

Intermedio 21

35 (R)-N-[(S)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una solución del *Intermedio 20* (61 g, 0,18 mol) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (123,5 mL, 0,37 mol; 3M en Et₂O) en 50 minutos en DCM (1,5 L) a -70°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la r.t. con agitación toda la noche. La mezcla se enfrió en hielo-sal como NH₄Cl acuosa saturada (500 mL) y se añadió lentamente con agitación. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo presión reducida para dar el *compuesto del título* (32 g, 50%) como un sólido rosa palo. δ_{H} (CDCl₃) 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, dd, *J* 7,52, 1,32 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,19, 1,32 Hz), 7,49 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 3,47 (1H, d, *J* 4,63 Hz), 1,71 (3H, d, *J* 6,75 Hz), 1,25 (9H, s).

Intermedio 22

45 (S)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etanamina

A una solución del *Intermedio 21* (37,7 g, 0,11 mol) en MeOH (370 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (58 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre ácido clorhídrico 5N (300 mL) y DCM (300 mL). La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 5N (100 mL) y las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH acuoso y se extrajo con DCM (3 x 500 mL) y cloroformo (3 x 500 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el *compuesto del título* (23,7 g, 90%) como un aceite ámbar. δ_{H} (CDCl₃) 8,40 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,33 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* 8,19, 1,33 Hz),

7,46 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 4,67 (1H, q, *J* 6,52 Hz), 1,50 (3H, d, *J* 6,53 Hz).

Intermedio 23

1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

5 A una solución agitada del *Intermedio 22* (23,7 g, 98 mmol) y DIPEA (51 mL, 0,3 mol) en DCM (1 L) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (25,7 g, 118 mmol). La mezcla de reacción se dejó reposar a t.a. toda la noche y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con 40-60 de éter de petróleo, se filtró, se lavó con 40-60 de éter de petróleo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (28,4 g, 85%) como un sólido incoloro. δ_{H} (CDCl₃) 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,32 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,18, 1,31 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,85 Hz), 5,23-5,16 (1H, m), 5,10 (1H, s ancho), 1,55 (3H, br d, *J* 7,18 Hz), 1,42 (9H, s ancho).

10 Intermedio 24

1-[2-(1-Acetilpiperidin-4-ilamino)-8-cloroquinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

15 Una mezcla del *Intermedio 23* (0,34 g, 1 mmol), 1-(4-aminopiperidin-1-il)-etanona (0,25 g, 1,76 mmol) y DIPEA (0,84 mL, 5 mmol) en NMP (10 mL) se calentó a 140°C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre Et₂O (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂ 0-100% EtOAc en isohehexano) para dar el compuesto del título (0,1 g, 22%) como una goma naranja palo. δ_{H} (CDCl₃) 7,70 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 7,56, 1,40 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 7,93, 1,39 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 7,74 Hz), 6,39 (1H, s ancho), 4,97-4,87 (1H, m), 4,59 (1H, d ancho, *J* 9,95 Hz), 4,50-4,42 (2H, m), 3,85-3,78 (1H, m), 3,37-3,27 (1H, m), 3,08-2,96 (1H, m), 2,40-2,25 (1H, m), 2,23-2,13 (1H, m), 2,12 (3H, d, *J* 3,80 Hz), 1,67-1,62 (3H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,44 (9H, s).

20 Intermedio 25

(S)-1-[4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-ilamino]piperidin-1-il]etanona

25 A una solución del *Intermedio 24* (0,1 g, 0,22 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2 mL). Después de 2 h a t.a. la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM y se aplicó a una columna 2g SCX. La columna se lavó con DCM, después 50% DCM en MeOH, luego MeOH, luego se eluyó con amoníaco 1M en MeOH para dar el compuesto del título (62 mg, 85%) como una goma naranja palo. δ_{H} (CDCl₃) 8,03 (1H, s), 7,59 (1H, dd, *J* 7,56, 1,45 Hz), 7,55 (1H, s), 7,44 (1H, dd, *J* 7,90, 1,41 Hz), 7,06 (1H, t, *J* 7,73 Hz), 4,45 (1H, s ancho), 4,37-4,24 (2H, m), 3,83-3,71 (1H, m), 3,41-3,31 (1H, m), 3,20-3,09 (1H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,34-1,99 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,64-1,52 (4H, m), 1,50 (3H, d, *J* 6,59 Hz).

Intermedio 26

30 1-[8-Cloro-2-(dietilamino)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

35 Una mezcla del *Intermedio 23* (200 mg, 0,59 mmol), dietilamina (0,3 mL, 2,92 mmol) y DIPEA (0,52 mL, 2,92 mmol) en NMP (3 mL) se calentó a 140°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (10 mL) y EtOAc/Et₂O (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 5-10% EtOAc en 40-60 de éter de petróleo) para dar el compuesto del título (122 mg, 55%) como un aceite amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 7,92 (1H, s), 7,66 (1H, dd, *J* 7,54, 1,39 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* 8,01, 1,39 Hz), 7,23 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 5,10 (1H, s ancho), 4,94 (1H, s ancho), 3,58-3,45 (2H, m), 3,37 (2H, s ancho), 1,47-1,36 (12H, m), 1,24 (6H, t, *J* 6,99 Hz).

Intermedio 27

1-[8-Cloro-2-(2-metoxietilamino)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

40 De forma similar, el *Intermedio 23* (120 mg, 0,35 mmol), 2-metoxietilamina (132 mg, 1,75 mmol) y DIPEA (0,3 mL, 1,75 mmol) en NMP (3 mL) dieron el compuesto del título (69 mg, 52%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (CDCl₃) 7,70 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 7,54, 1,42 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 7,91, 1,42 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 7,73 Hz), 6,31 (1H, s ancho), 4,93 (1H, s ancho), 4,56 (1H, d ancho, *J* 9,31 Hz), 3,97-3,90 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 3,75-3,69 (2H, m), 3,43 (3H, s), 1,62 (3H, d, *J* 6,76 Hz), 1,45 (9H, s).

45 Intermedio 28

1-[8-Cloro-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]quinolin-3-il]etil carbamato de (S)-terc-butilo

50 De forma similar, el *Intermedio 23* (120 mg, 0,35 mmol), *N*-(2-metoxietil)metilamina (156 mg, 1,75 mmol) y DIPEA (0,3 mL, 1,75 mmol) en NMP (3 mL) dieron el compuesto del título (115 mg, 83%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (CDCl₃) 7,95 (1H, s), 7,67 (1H, dd, *J* 7,47, 1,37 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* 8,02, 1,35 Hz), 7,26-7,20 (1H, m), 5,18 (1H, s ancho), 5,03 (1H, s ancho), 3,86-3,77 (1H, m), 3,73 (2H, t, *J* 5,62 Hz), 3,52 (1H, s), 3,37 (3H, s), 3,12 (3H, s), 1,46-1,39 (12H, m).

Intermedio 29**1-[8-Cloro-2-(metilamino)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo**

De forma similar, *el Intermedio 23* (180 mg, 0,53 mmol), sal de oxalato de metilamina (424 mg, 2,63 mmol) y DIPEA (0,47 mL, 2,63 mmol) en NMP (3 mL) dieron el *compuesto del título* (72 mg, 41%) como un aceite amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 7,68 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 7,54, 1,43 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 7,91, 1,42 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 7,73 Hz), 4,92 (1H, s ancho), 4,53 (1H, d, *J* 9,73 Hz), 3,19 (3H, d, *J* 4,63 Hz), 1,64 (3H, d, *J* 6,81 Hz), 1,45 (9H, s).

Procedimiento alternativo: Una mezcla del *Intermedio 23* (700 mg, 2,05 mmol) y MeNH₂ 2N en THF (4 mL) se calentó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se *concentró in vacuo* en gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 10-100% EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto del título* (649 mg, 94%) como una goma clara.

Intermedio 30**(S)-1-(8-Cloro-2-[(R)-tetrahidrofur-2-ilmetil]amino)quinolin-3-il]etilcarbamato de terc-butilo**

De forma similar, *el Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol), (R)-tetrahidrofurfurilamina (0,23 mL, 2,19 mmol) y DIPEA (0,39 mL, 2,19 mmol) en NMP (3 mL) dieron el *compuesto del título* (100 mg, 62%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 7,70 (1H, s), 7,61 (1H, dd, *J* 7,54, 1,40 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 7,92, 1,42 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 6,20 (1H, s ancho), 4,92 (1H, s ancho), 4,57 (1H, d, *J* 9,17 Hz), 4,32-4,24 (1H, m), 4,04-3,89 (2H, m), 3,83-3,75 (1H, m), 3,61-3,53 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 2,01-1,85 (2H, m), 1,80-1,70 (1H, m), 1,61 (3H, d, *J* 6,78 Hz), 1,45 (9H, s).

Intermedio 31**(S)-1-(8-Cloro-2-[(S)-tetrahidrofur-2-ilmetil]amino)quinolin-3-il]etilcarbamato de terc-butilo**

De forma similar, *el Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol), (S)-tetrahidrofurfurilamina (0,23 mL, 2,19 mmol) y DIPEA (0,39 mL, 2,19 mmol) en NMP (3 mL) dieron el *compuesto del título* (81 mg, 45%) como un aceite amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 7,69 (1H, s), 7,61 (1H, dd, *J* 7,55, 1,40 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* 7,91, 1,44 Hz), 7,11-7,04 (1H, m), 6,20 (1H, s ancho), 4,92 (1H, s ancho), 4,58 (1H, d, *J* 9,09 Hz), 4,31-4,21 (1H, m), 3,99-3,91 (1H, m), 3,82-3,75 (3H, m), 2,09-1,85 (3H, m), 1,80-1,71 (1H, m), 1,64-1,56 (3H, m), 1,45 (9H, s).

Intermedio 32**Sal del ácido bis clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-(2-metoxietil)quinolin-2-amina**

Una solución del *Intermedio 27* (65 mg, 0,17 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,86 mL, 3,42 mmol; 4,0M in 1,4-dioxane) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se *concentró in vacuo* y se purificó triturando en Et₂O para dar el *compuesto del título* (55 mg, 91%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,61 (1H, s), 8,06-7,98 (2H, m), 7,66-7,59 (1H, m), 3,99-3,89 (4H, m), 3,61 (3H, s), 1,79 (3H, d, *J* 6,73 Hz), 1H bajo H₂O.

Intermedio 33**Sal del ácido bis clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-(2-metoxietil)-N-metilquinolin-2-amina**

De forma similar, *el Intermedio 28* (110 mg, 0,28 mmol) y cloruro de hidrógeno (1,4 mL, 5,58 mmol; 4,0M in 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (5 mL) dieron el *compuesto del título* (97 mg, 95%) como un sólido amarillo. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,82 (1H, s), 8,06-8,01 (2H, m), 7,65 (1H, t, *J* 7,93 Hz), 5,07 (1H, q, *J* 6,79 Hz), 4,03-3,82 (4H, m), 3,62 (3H, s), 3,41 (3H, s), 1,88 (3H, d, *J* 6,78 Hz).

Intermedio 34**Sal del ácido bis clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-metilquinolin-2-amina**

De forma similar, *el Intermedio 29* (70 mg, 0,21 mmol) y cloruro de hidrógeno (1,0 mL, 4,17 mmol; 4,0M in 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (5 mL) dieron el *compuesto del título* (56 mg, 87%) como un sólido crema. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,51 (1H, s), 7,99 (1H, dd, *J* 7,87, 1,24 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* 8,01, 1,26 Hz), 7,58 (1H, t, *J* 7,93 Hz), 3,40 (3H, s), 1,77 (3H, d, *J* 6,73 Hz), 1H bajo H₂O.

Intermedio 35**Sal del ácido bis clorhídrico de 3-[(S)-1-aminoetil]-8-cloro-N-[(R)-tetrahidrofur-2-il]metil]quinolin-2-amina**

De forma similar, *el Intermedio 30* (105 mg, 0,26 mmol) y cloruro de hidrógeno (1,3 mL, 5,17 mmol; 4,0M in 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (5 mL) dieron el *compuesto del título* (90 mg, 92%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,68 (1H, s), 8,02 (2H, d, *J* 7,88 Hz), 7,63 (1H, t, *J* 7,88 Hz), 5,03-4,97 (1H, m), 4,41-4,33 (1H, m), 4,22-4,11 (1H, m), 4,11-3,94 (2H, m), 3,83 (1H, dd, *J* 15,30, 6,61 Hz), 2,28-2,19 (1H, m), 2,12-2,05 (2H, m), 1,96-1,82 (1H, m), 1,81

(3H, d, *J* 6,52 Hz).

Intermedio 36

(S)-1-(2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)etilamina

5 A una solución del *Intermedio 4* (0,25 g, 0,77 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió HCl conc. (1 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se vertió dentro de DCM (100 mL) y se lavó con una solución de NaOH 2M (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el *compuesto del título* (0,16 g, 94%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,29 (s, 1H), 7,66 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 4,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) 221, 223 (M+H)⁺.

Intermedio 37

10 Éster de *terc*-butilo del ácido [(S)-1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)etil]carbámico

15 A una solución del *Intermedio 36* (1,83 g, 3,11 mmol) en DCM seco (10 mL) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (2,7 mL, 15,6 mmol) seguido de una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en DCM (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂ 0-30% EtOAc en 40-60 de éter de petróleo) proporcionó el *compuesto del título* (897 mg, 34%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50-1,57 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 9H). LCMS (ES+) 321, 323 (M+H)⁺.

Intermedio 38

20 Hidrocloruro de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-*N*-metilquinolin-2-amina

Una solución del *Intermedio 29* (649 mg, 1,93 mmol) y HCl (4 mL, 2,0M en Et₂O) en MeOH (5 mL) se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el *compuesto del título* (535 mg, 99%) como un sólido blanco. δ_H (MeOD-d₄) como para el *Intermedio 34*.

Intermedio 39

25 Hidrocloruro de (S)-2-[3-(1-aminoetil)-8-cloroquinolin-2-ilamino]etanol

30 Una solución del *Intermedio 23* (700 mg, 2,05 mmol) y etanolamina (1 mL) en *n*-butanol (5 mL) se calentó a 120°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 10-100% EtOAc en isohexano) para proporcionar el *Intermedio requerido* (711 mg, 95%). LCMS (ES+) 368 (M+H)⁺. Una solución de este material (711 mg, 1,94 mmol) y HCl (5 mL, 2,0M en Et₂O) en MeOH (5 mL) se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el *compuesto del título* (619 mg, 99%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,60 (3H, s), 8,21 (1H, s), 7,75 (1H, d, *J* 7,57 Hz), 7,68 (1H, d, *J* 7,92 Hz), 7,25 (1H, t, *J* 7,76 Hz), 4,78 (1H, t, *J* 6,77 Hz), 3,79-3,61 (4H, m), 1,59 (3H, d, *J* 6,54 Hz), 1H bajo el pico del agua. LCMS (ES+) 268 (M+H)⁺.

Intermedio 40

35 Hidrocloruro de (S)-1-[3-(1-aminoetil)-8-cloroquinolin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol

40 De forma similar, el *Intermedio 23* (700 mg, 2,05 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (300 mg, 3,37 mmol) y DIPEA (2 mL) en *n*-butanol (10 mL) proporcionó un sólido blanco (614 mg, 76%). Este sólido se disolvió en MeOH (8 mL) y se trató con una solución de HCl (10 mL, 2N en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó *in vacuo* para dar el *compuesto del título* (573 mg, 99%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) 296 (M+H)⁺.

Intermedio 41

45 Hidrocloruro de (S)-1-[3-(1-aminoetil)-8-cloroquinolin-2-ilamino]metil]ciclopropanol

De forma similar, el *Intermedio 23* (480 mg, 1,40 mmol), 1-(aminometil)ciclopropanol (200 mg, 2,30 mmol) y DIPEA (2 mL) en *n*-butanol (8 mL) proporcionó un sólido blanquecino (280 mg, 52%). Este sólido se disolvió en MeOH (5 mL) y se trató con una solución de HCl (8 mL, 2N en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó *in vacuo* para dar el *compuesto del título* (270 mg, 99%) como un vidrio pardo. LCMS (ES+) 294 (M+H)⁺.

Intermedio 42**Hidrocloreto de (S)-1-{3-[3-(1-aminoetil)-8-cloroquinolin-2-ilamino]propil}pirrolidin-2-ona**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol) y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (1 mL) en *n*-butanol (5 mL) proporcionó el Intermedio requerido. Esto se disolvió en MeOH (3 mL) y se trató con una solución de HCl (3 mL, 2N en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título (169 mg, 99%). LCMS (ES+) 349 (M+H)⁺.

Intermedio 43**(S)-5-({3-[(S)-1-Aminoetil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)pirrolidin-2-ona**

De forma similar, el *Intermedio 23* (700 mg, 2,05 mmol), (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (500 mg, 4,38 mmol) y DIPEA (2 mL) en *n*-butanol (12 mL) proporcionó un sólido blanco (524 mg, 61%). El sólido se disolvió en DCM (8 mL) y se trató con TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se vertió en una solución de NaOH al 15% (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y *concentró in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (398 mg, 99%) como un vidrio claro. δ_H (DMSO-d₆) 8,28 (1H, t, *J* 5,58 Hz), 7,91-7,83 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,68-7,61 (3H, m), 7,20-7,11 (1H, m), 4,26 (1H, q, *J* 6,56 Hz), 4,00-3,89 (1H, m), 3,71-3,58 (2H, m), 2,32-2,08 (3H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,51 (1H, d, *J* 6,59 Hz), 1,40 (3H, d, *J* 6,48 Hz). LCMS (ES+) 319 (M+H)⁺.

Intermedio 44**Hidrocloreto de 1-[(S)-3-({3-[(S)-1-aminoetil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)pirrolidin-1-il]etanona**

De forma similar, el *Intermedio 23* (700 mg, 2,05 mmol), (S)-1-[3-(aminometil)-pirrolidin-1-il]etanona (710 mg, 4,02 mmol) y DIPEA (3 mL) en *n*-butanol (12 mL) proporcionó un sólido blanco (189 mg, 20%). Esto se disolvió en MeOH (5 mL) y se trató con una solución de HCl (5 mL, 2,0M en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título (186 mg, 88%) como un vidrio pardo. LCMS (ES+) 347 (M+H)⁺.

Intermedios 45 y 46**Intermedio 47****Hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-[2-(metiltio)etil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol) y 2-(metiltio)etanamina (1 mL) en *n*-butanol (12 mL) proporcionó el Intermedio requerido (174 mg). Esto se disolvió en MeOH (3 mL) y se trató con una solución de HCl (3 mL, 2N en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título (118 mg, 90%) como un sólido amarillo. LCMS (ES+) 269 (M+H)⁺.

Intermedio 48**Hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 23* (700 mg, 2,05 mmol), (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanamina (500 mg, 4,50 mmol) y DIPEA (4 mL) en *n*-butanol (10 mL) proporcionó una goma clara (701 mg, 82%). LCMS (ES+) 416 (M+H)⁺. Esto se disolvió en MeOH (10 mL) y se trató con una solución de HCl (8 mL, 2N en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título (707 mg, 99%) como una espuma rosa. LCMS (ES+) 316 (M+H)⁺.

Intermedio 49**(S)-1-{8-Cloro-2-[(R)-2,3-dihidroxi-propilamino]quinolin-3-il}etilcarbamato de *tert*-butilo**

Una mezcla del *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol), (R)-3-amino-1,2-propanodiol (200 mg, 2,19 mmol) y DIPEA (0,4 mL, 2,19 mmol) en NMP (3 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL), se separó, se secó (MgSO₄) y se *concentró in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 75-100% EtOAc en isohexano) para dar el compuesto del título (147 mg, 85%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,75 (1H, s), 7,64 (1H, dd, *J* 7,6, 1,2 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,0, 1,2 Hz), 7,13 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 7,00-6,90 (1H, m), 5,26-5,20 (1H, m), 4,98-4,90 (1H, m), 4,41 (1H, d, *J* 10,0 Hz), 3,90-3,75 (3H, m), 3,61-3,56 (2H, m), 3,38-3,32 (1H, m), 1,67 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,45 (9H, s).

Intermedio 50**(S)-1-{8-Cloro-2-[(S)-2,3-dihidroxi-propilamino]quinolin-3-il}etilcarbamato de *tert*-butilo**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol), (S)-3-amino-1,2-propanodiol (200 mg, 2,19 mmol) y DIPEA

(0,4 mL, 2,19 mmol) en NMP (3 mL) a 140°C dieron el *compuesto del título* (147 mg, 85%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,75 (1H, s), 7,63 (1H, dd, *J* 7,6, 1,6 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 8,0, 1,2 Hz), 7,13 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 7,00-6,90 (1H, m), 4,99-4,90 (2H, m), 4,61 (1H, d, *J* 10,0 Hz), 3,92-3,80 (3H, m), 3,62-3,50 (3H, m), 1,67 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,45 (9H, s).

5 Intermedio 51

1-[7-Fluoro-2-(2-metoxietilamino)-8-metilquinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

De forma similar, el *Intermedio 16* (150 mg, 0,44 mmol), 2-metoxietilamina (0,38 mL, 4,42 mmol) y DIPEA (0,3 mL, 1,75 mmol) en NMP (2 mL) a 120°C dieron el *compuesto del título* (143 mg, 86%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 7,66 (1H, s), 7,37 (1H, dd, *J* 8,8, 6,4 Hz), 6,94 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 6,19-6,10 (1H, m), 4,96-4,87 (1H, m), 4,58-4,52 (1H, m), 3,90-3,65 (4H, m), 3,42 (3H, s), 2,53 (3H, d, *J* 2,0 Hz), 1,61 (3H, d, *J* 6,4 Hz), 1,46 (9H, s).

Intermedio 52

Intermedio 53

1-[7-Fluoro-2-(2-hidroxietilamino)-8-metilquinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

De forma similar, el *Intermedio 16* (1,0 g, 2,95 mmol) y etanolamina (1,8 mL, 29,5 mmol) en NMP (10 mL) a 120°C dieron el *compuesto del título* (0,92 g, 86%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,69 (1H, s), 7,37 (1H, dd, *J* 8,8, 6,4 Hz), 6,96 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 6,85-6,75 (1H, m), 5,66-5,63 (1H, m), 4,98-4,90 (1H, m), 4,60-4,56 (1H, m), 3,95-3,85 (2H, m), 3,80-3,72 (2H, m), 2,51 (3H, d, *J* 2,0 Hz), 1,65 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,45 (9H, s), intercambiando 1H.

Intermedio 54

Intermedio 55

20 1-[8-Cloro-2-(piridin-2-ilmetilamino)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

De forma similar, el *Intermedio 23* (250 mg, 0,73 mmol), 2-(aminometil)piridina (0,38 mL, 3,65 mmol) y DIPEA (1,3 mL, 7,31 mmol) en NMP (2 mL) a 120°C dieron el *compuesto del título* (255 mg, 84%) como un sólido amarillo limón. δ_{H} (CDCl₃) 8,56 (1H, d, *J* 4,4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,63-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 7,49 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,16-7,13 (1H, m), 7,09 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 6,95-6,85 (1H, m), 5,09-4,93 (3H, m), 4,71 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 1,64 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,40 (9H, s).

Intermedio 56

1-[8-Cloro-2-(piridin-3-ilmetilamino)quinolin-3-il]etilcarbamato de (S)-terc-butilo

De forma similar, el *Intermedio 23* (500 mg, 1,46 mmol), 3-(aminometil)piridina (0,75 mL, 7,31 mmol) y DIPEA (2,6 mL, 14,6 mmol) en NMP (4 mL) a 120°C dieron el *compuesto del título* (424 mg, 70%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,78 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 8,47 (1H, dd, *J* 4,8, 1,6 Hz), 7,98-7,95 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 7,6, 1,2 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 8,0, 1,2 Hz), 7,23-7,20 (1H, m), 7,09 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 7,00-6,90 (1H, m), 5,00-4,90 (1H, m), 4,90-4,78 (2H, m), 4,57 (1H, d, *J* 9,6 Hz), 1,65 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,39 (9H, s).

Intermedio 57

1-Óxido de (S)-2-({3-[1-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)-piridina

Una mezcla del *Intermedio 55* (150 mg, 0,36 mmol) y MCPBA (137 mg, 0,44 mmol, 55%) en DCM (20 mL) se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂ 0-5% MeOH en EtOAc) para dar el *compuesto del título* (100 mg, 64%) como un sólido crema. δ_{H} (CDCl₃) 8,23 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 7,86-7,76 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,60 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* 7,6, 0,8 Hz), 7,21-7,08 (3H, m), 6,98-6,84 (1H, m), 5,15 (1H, dd, *J* 15,2, 5,6 Hz), 5,03 (1H, dd, *J* 15,2, 6,0 Hz), 5,00-4,91 (1H, m), 4,80-4,70 (1H, m), 1,61 (3H, s), 1,42 (9H, s).

Intermedio 58

Sal del ácido bis clorhídrico (R)-3-{3-[(S)-1-aminoetil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}propano-12-diol

Una solución del *Intermedio 49* (140 mg, 0,35 mmol) y HCl (1,8 mL, 7,07 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (10 mL) se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el *compuesto del título* (130 mg, cuantitativo) como un sólido rosa palo. δ_{H} (MeOD-d₄) 8,57 (1H, s), 8,00-7,96 (2H, m), 7,60 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 4,96-4,84 (1H, m), 4,16-4,10 (1H, m), 3,98-3,83 (2H, m), 3,75-3,61 (2H, m), 1,79 (3H, d, *J* 6,8 Hz).

Intermedio 59**Sal del ácido bis clorhídrico (S)-3-{3-[(S)-1-aminoetil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}propano-1,2-diol**

De forma similar, el *Intermedio 50* (60 mg, 0,15 mmol) y HCl (0,4 mL, 1,52 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (5 mL) dieron el *compuesto del título* (56 mg, cuantitativo) como un sólido rosa oscuro. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,57 (1H, s), 7,98-7,95 (2H, m), 7,59 (1H, t, J 8,0 Hz), 4,92-4,82 (1H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 3,94-3,82 (2H, m), 3,72-3,54 (4H, m), 1,76 (3H, d, J 6,4 Hz).

Intermedio 60**Sal del ácido bis clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-7-fluoro-N-(2-metoxietil)-8-metilquinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 51* (140 mg, 0,37 mmol) y HCl (0,93 mL, 3,71 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (5 mL) dieron el *compuesto del título* (144 mg, cuantitativo) como un sólido blanco. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,59 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J 8,8, 5,6 Hz), 7,46 (1H, t, J 9,0 Hz), 4,96-4,86 (1H, m), 4,03-3,94 (4H, m), 3,66 (3H, s), 2,61 (3H, d, J 1,6 Hz), 1,80 (3H, d, J 6,4 Hz).

Intermedio 61**Intermedio 62****Sal del ácido bis clorhídrico de (S)-2-[3-(1-aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-ilamino]etanol**

De forma similar, el *Intermedio 53* (900 mg, 2,48 mmol) y HCl (6,2 mL, 24,8 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (24 mL) dieron el *compuesto del título* (0,85 g, cuantitativo) como un sólido blanco. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,56 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J 8,8, 5,6 Hz), 7,42 (1H, t, J 9,0 Hz), 4,94-4,85 (1H, m), 4,08-4,05 (2H, m), 3,93-3,91 (2H, m), 2,56 (3H, d, J 1,6 Hz), 1,78 (3H, d, J 6,8 Hz).

Intermedio 63**Intermedio 64****Sal del ácido tris clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 55* (100 mg, 0,24 mmol) y HCl (1,2 mL, 4,84 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (5 mL) dieron el *compuesto del título* (143 mg, cuantitativo) como un sólido blanquecino. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,78-8,74 (1H, m), 8,55 (1H, td, J 7,92, 1,58 Hz), 8,25-8,19 (2H, m), 7,97-7,91 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J 8,04, 1,33 Hz), 7,66 (1H, dd, J 7,61, 1,33 Hz), 7,27 (1H, t, J 7,82 Hz), 5,08 (2H, s), 4,98 (1H, q, J 6,74 Hz), 1,82 (3H, d, J 6,75 Hz).

Intermedio 65**Sal del ácido tris clorhídrico de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-N-(piridin-3-ylmetil)quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 56* (100 mg, 0,24 mmol) y HCl (1,2 mL, 4,84 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (5 mL) dieron el *compuesto del título* (143 mg, cuantitativo) como un sólido blanquecino. δ_{H} (MeOD- d_4) 9,24 (1H, s), 8,88 (1H, d, J 8,17 Hz), 8,73 (1H, d, J 5,79 Hz), 8,11 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J 8,11, 5,80 Hz), 7,71-7,67 (2H, m), 7,24 (1H, t, J 7,82 Hz), 1,76 (3H, d, J 6,74 Hz).

Intermedio 66**Sal del ácido bis clorhídrico del 1-óxido de (S)-2-{[3-(1-aminoetil)-8-cloroquinolin-2-ilamino]metil}piridina**

De forma similar, el *Intermedio 57* (100 mg, 0,23 mmol) y HCl (1,2 mL, 4,66 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano seco (5 mL) dieron el *compuesto del título* (103 mg, cuantitativo) como un sólido blanquecino. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,60 (1H, d, J 6,46 Hz), 8,47 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J 7,87, 2,02 Hz), 7,92 (2H, ddd, J 10,68, 7,86, 1,32 Hz), 7,86-7,80 (1H, m), 7,72-7,65 (1H, m), 7,51 (1H, t, J 7,90 Hz), 5,20 (2H, s), 4,97 (1H, q, J 6,73 Hz), 1,78 (3H, d, J 6,73 Hz).

Intermedio 67**(S)-2-{7-Fluoro-8-metil-3-[1-(9-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}etanol**

Una mezcla del *Intermedio 62* (0,65 g, 1,93 mmol), *Intermedio 7* (0,83 g, 2,90 mmol) y DIPEA (1,7 mL, 9,67 mmol) en *n*-butanol (12 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 0-1% MeOH en EtOAc) para dar el *compuesto del título* (930 mg, 72%) como un sólido crema. δ_{H} (CDCl₃) 8,49 (1H, s), 7,90 (2H, d, J 6,85 Hz), 7,48-7,39 (2H, m), 7,01 (1H, t, J 8,97 Hz), 5,93-5,78 (2H, m), 5,59 (2H, s), 3,94-3,74 (3H, m), 3,75-3,61 (3H, m), 2,54 (3H, d, J 2,26 Hz), 1,83 (3H, d, J 6,42 Hz), 1,01-0,92 (2H, m), 0,00 (9H, s).

Intermedio 68**(S)-2-{7-Fluoro-8-metil-3-[1-(9-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilaminolacetaldehido**

5 A una solución de cloruro de oxalilo (0,95 mL, 1,91 mmol; 2,0M en DCM) en DCM seco (10 mL) enfriado a -78°C se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (0,13 mL, 1,91 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. La adición lenta de una solución del *Intermedio 67* (650 mg, 1,27 mmol) en DCM seco (15 mL) se llevó a lugar y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (0,88 mL, 6,36 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 45 minutos. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se diluyó con DCM (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por

10 cromatografía de columna (SiO₂ 75-100% EtOAc en isohexano) para dar el *compuesto del título* (200 mg, 31%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 9,71 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,93 (2H, d, *J* 5,87 Hz), 7,55 (1H, s ancho), 7,48 (1H, dd, *J* 8,89, 6,14 Hz), 7,03 (1H, t, *J* 8,98 Hz), 5,98-5,84 (2H, m), 5,60 (2H, s), 4,24-4,17 (2H, m), 3,65 (2H, t, *J* 8,17 Hz), 2,48 (3H, m), 1,85 (3H, d, *J* 6,38 Hz), 0,96 (2H, t, *J* 8,17 Hz), 0,00 (9H, s).

Intermedio 69**15 Ácido (S)-2-{7-fluoro-8-metil-3-[1-(9-{[2-(trimetilsilil)etoxil]metil}-9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}acético**

Una solución del *Intermedio 68* (250 mg, 0,49 mmol) en etanol (10 mL) se trató con una solución de nitrato de plata (210 mg, 1,22 mmol) en agua (2 mL) seguido de una solución de KOH en agua (10 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de celite, lavando con agua (20 mL). El filtrado se lavó con EtOAc (10 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 2M. Esto se extrajo con DCM (2 x 50 mL), luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el

20 *compuesto del título* (82 mg, 32%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,51 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,02 (1H, s ancho), 7,96 (1H, s), 7,52 (1H, t, *J* 7,30 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 9,00 Hz), 6,82-6,72 (1H, m), 5,88-5,78 (1H, m), 5,60 (2H, s), 4,35-4,22 (2H, m), 3,65 (2H, t, *J* 8,18 Hz), 2,53 (3H, s), 1,85 (3H, d, *J* 6,84 Hz), 0,96 (2H, t, *J* 8,14 Hz), 0,00 (9H, s), intercambiando 1H.

25

Intermedio 70**Ejemplo 1****N-Butil-N-metil-N-{8-metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il}amina**

A una solución del *Intermedio 2* (140 mg, 0,38 mmol) en DCM (7 mL) se añadió TFA (3 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un aceite viscoso oro-amarillo (100 mg). La mitad de este

30 aceite (50 mg, 0,19 mmol) se disolvió en *n*-butanol (2 mL) y a esta solución se añadió 6-cloropurina (43 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C en un microondas durante 90 minutos. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (44 mg, 75%) como un sólido crema oscuro. δ_H (MeOD-d₄) 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,84-5,96 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,71-1,79 (m, 5H), 1,31-1,42 (m, 2H), 0,93 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 390 (M+H)⁺, RT 3,01 minutos (*Método 2*).

35

Ejemplo 2**N-Butil-N-metil-N-{8-metil-3-[1-(1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil-quinolin-2-il}amina**

40 El *compuesto del título* se preparó de una manera similar al *Ejemplo 1* usando el *Intermedio 2* (140 mg, 0,38 mmol) y se obtuvo como un sólido marrón (45 mg, 63%) después de la purificación por HPLC preparativa. δ_H (MeOD-d₄) 8,35 (s ancho, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,67-1,76 (m, 5H), 1,34-1,42 (m, 2H), 0,92 (t, *J* 7,3 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 390 (M+H)⁺, RT 3,20 minutos (*Método 2*).

45 Ejemplo 3**(S)-3-[1-(9H-Purin-6-ilamino)etil]-N,N,8-trimetilquinolin-2-ilamina**

A una solución del *Intermedio 4* (100 mg, 0,3 mmol) en *n*-butanol (4 mL) se añadieron hidrócloruro de dimetilamina (125 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (0,28 mL, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160°C en un microondas durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico conc. (1 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 minutos. La mezcla se

50 vertió en agua (20 mL), se basificó con una solución de NaOH 5M (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se separaron, se secaron (MgSO₄) filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en *n*-butanol (2,5 mL) y se añadieron 6-cloro-9-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-9H-purina (100 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160°C en un microondas durante 1 h. Se añadió HCl (2 mL, 4M solución in 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción

se vertió en agua (20 mL), se basificó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (11 mg, 7,2%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* 8,8 Hz, 1H), 6,52 (s ancho, 1H), 5,92 (s ancho, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 1,65 (d, *J* 6,4 Hz, 1H). LCMS (ES+) 348 (M+H)⁺, RT 2,17 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 4

Ejemplo 5

(S)-N,N-Dietil-7-fluoro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina

10 A una solución del *Intermedio 15* (0,32 g, 1,0 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se añadieron dietilamina (80 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 h y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 0-3% MeOH en DCM) para dar un aceite naranja palo (97 mg, 55%). A una solución de este aceite en MeOH (2 mL) se añadió HCl (1,0 mL, solución 4,0M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró *in vacuo* para dar un sólido beige (150 mg, 48%).
 15 A una solución del este sólido (0,1 g, 0,38 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se añadieron 6-cloropurina (66 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 h y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (30 mg, 21%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,35 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,57 (1H, dd, *J* 8,88, 6,15 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 10,62, 2,57 Hz), 7,08 (1H, td, *J* 8,62, 2,58 Hz), 6,50 (1H, s), 5,81 (1H, s), 3,60-3,40 (4H, m), 1,64 (3H, d, *J* 6,66 Hz), 1,21 (6H, t, *J* 6,98 Hz). LCMS (ES+) 380 (M+H)⁺, RT 19,26 minutos (*Método 6*).

Ejemplo 6

(S)-N²-{1-[2-(Dietilamino)-7-fluoroquinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

25 De forma similar, el *Intermedio 15* (0,122 g, 0,38 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (0,055 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (33,6 mg, 25%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,10 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,59 (1H, dd, *J* 8,88, 6,16 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 10,60, 2,56 Hz), 7,10 (1H, td, *J* 8,62, 2,58 Hz), 6,14-4,89 (4H, m), 3,54-3,46 (2H, m), 3,42-3,29 (2H, m), 1,49 (3H, d, *J* 6,70 Hz), 1,18 (6H, t, *J* 6,91 Hz). LCMS (ES+) 356 (M+H)⁺, RT 3,04 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 7

(S)-N²-{1-[2-(Dietilamino)7-fluoroquinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

30 De forma similar, el *Intermedio 15* (0,073 g, 0,23 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (11,2 mg, 14%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,91 (1H, s), 7,59 (1H, dd, *J* 8,86, 6,14 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 10,62, 2,57 Hz), 7,13-7,06 (1H, m), 5,74-5,06 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,39 (2H, s), 2,39-2,04 (3H, m), 1,46 (3H, s), 1,19 (6H, t, *J* 7,01 Hz). LCMS (ES+) 370 (M+H)⁺, RT 3,33 minutos (*Método 1*).

35 Ejemplo 8

(S)-N²-{1-[7-Fluoro-2-(2-metoxietilamino)quinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina

40 A una solución del *Intermedio 17* (35 mg, 0,13 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se añadieron 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (23 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (45 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 h y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (12,3 mg, 25%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,78 (1H, d, *J* 1,68 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* 8,79, 6,30 Hz), 7,29 (1H, dd, *J* 10,95, 2,50 Hz), 6,95 (1H, td, *J* 8,62, 2,55 Hz), 6,33 (1H, d ancho, *J* 8,70 Hz), 5,28 (1H, br t, *J* 7,86 Hz), 4,03 (1H, s ancho), 3,79 (2H, s ancho), 3,62-3,70 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,45 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,65 (3H, d, *J* 6,83 Hz). LCMS (ES+) 372 (M+H)⁺, RT 2,33 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 9

45 (S)-7-Fluoro-N-(2-metoxietil)-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina

50 De forma similar, el *Intermedio 17* (35 mg, 0,133 mmol), 6-cloropurina (25 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (45 mg, 0,35 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (7,6 mg, 15%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,48 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,55 (1H, dd, *J* 8,80, 6,28 Hz), 7,30 (1H, dd, *J* 10,99, 2,54 Hz), 6,95 (1H, td, *J* 8,61, 2,57 Hz), 6,71 (1H, s ancho), 6,13 (1H, d ancho, *J* 9,19 Hz), 5,84 (1H, s ancho), 3,80-3,70 (2H, m), 3,62-3,48 (2H, m), 3,22 (3H, s), 1,78 (3H, d, *J* 6,77 Hz). LCMS (ES+) 382 (M+H)⁺, RT 6,96 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 10**(S)-7-Fluoro-N-(3-metoxipropil)-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 18* (60 mg, 0,21 mmol), 6-cloropurina (37 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (13,3 mg, 16%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (CDCl₃) 8,44 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,51 (1H, dd, *J* 8,77, 6,14 Hz), 7,31 (1H, dd, *J* 11,00, 2,53 Hz), 6,93 (1H, td, *J* 8,60, 2,57 Hz), 6,63 (2H, d, *J* 9,76 Hz), 5,78 (1H, s), 3,71-3,53 (2H, m), 3,48-3,33 (2H, m), 3,25 (3H, s), 1,97-1,80 (2H, m), 1,77 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺, RT 7,01 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 11**(S)-N²-{1-[2-(Dietilamino)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina**

De forma similar, el *Intermedio 19* (70 mg, 0,25 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (30 mg, 30%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,87 (1H, s), 7,43 (1H, t, *J* 7,31 Hz), 7,07 (1H, t, *J* 9,01 Hz), 5,62 (1H, s), 5,49 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,57-3,48 (2H, m), 3,45-3,36 (2H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,40 Hz), 2,27 (2H, s), 2,18 (1H, s), 1,46 (3H, d, *J* 6,80 Hz), 1,22 (6H, t, *J* 6,99 Hz). LCMS (ES+) 384 (M+H)⁺, RT 3,73 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 12**(S)-1-(4-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}piperidin-1-il)etanona**

Una mezcla del *Intermedio 25* (62 mg, 0,18 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]-triazina (47 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 1,5 h. La mezcla de reacción se *concentró in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (28,7 mg, 36%). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,14-7,90 (2H, m), 7,73-7,64 (3H, m), 7,17 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 7,28-6,72 (2H, m), 6,65-6,54 (1H, m), 5,33 (1H, s ancho), 4,33 (2H, s ancho), 3,92-3,79 (1H, m), 3,23 (1H, t, *J* 13,52 Hz), 2,92-2,70 (1H, m), 2,30-1,70 (5H, m), 1,56 (3H, s), 1,50-1,33 (2H, m). LCMS (ES+) 441 (M+H)⁺, RT 7,85 minutos (*Método 5*).

Ejemplo 13**(S)-8-Cloro-N,N-dietil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

Una solución del *Intermedio 26* (60 mg, 0,16 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,8 mL, 3,17 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se *concentró in vacuo* para dar un sólido amarillo (64 mg). Una solución de este sólido (64 mg, 0,18 mmol) en *n*-butanol (5 mL) con DIPEA (0,2 mL, 0,91 mmol) y 6-bromopurina (54 mg, 2,7 mmol) se calentó a 80°C toda la noche y después se calentó a 120°C durante 10 h. La mezcla de reacción se *concentró in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (25 mg, 34%) como un sólido beige. δ_{H} (MeOD-*d*₄) 8,26-8,15 (3H, m), 8,13 (1H, s), 7,67 (1H, dd, *J* 7,50, 1,39 Hz), 7,64 (1H, dd, *J* 8,08, 1,41 Hz), 7,26 (1H, t, *J* 7,79 Hz), 5,85 (1H, s), 3,67-3,51 (5H, m), 1,65 (3H, d, *J* 6,71 Hz), 1,27 (6H, t, *J* 6,97 Hz). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺, RT 16,58 minutos (*Método 5*).

Ejemplo 14**(S)-8-Cloro-N-(2-metoxietil)-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

Una solución del *Intermedio 32* (50 mg, 0,14 mmol), 6-bromopurina (42 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,71 mmol) en *n*-butanol (1,5 mL) se calentó a 120°C en el microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se *concentró in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (9 mg, 16%) como un sólido amarillo. δ_{H} (MeOD-*d*₄) 8,35 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,60 (2H, d, *J* 7,75 Hz), 7,12 (1H, t, *J* 7,74 Hz), 5,80 (1H, s ancho), 3,89-3,73 (2H, m), 3,72-3,56 (2H, m), 3,22 (3H, s), 1,77 (3H, d, *J* 6,78 Hz), 3 NH no visible. LCMS (ES+) 398 (M+H)⁺, RT 3,01 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 15**(S)-8-Cloro-N-(2-metoxietil)-N-metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 33* (45 mg, 0,12 mmol), 6-bromopurina (37 mg, 0,18 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,71 mmol) en *n*-butanol (1,5 mL) dieron el *compuesto del título* (9 mg, 18%) como un sólido naranja-amarillo. δ_{H} (MeOD-*d*₄) 8,29-8,18 (2H, m), 8,13 (1H, s), 7,68 (1H, dd, *J* 7,49, 1,39 Hz), 7,65 (1H, dd, *J* 8,10, 1,38 Hz), 7,26 (1H, t, *J* 7,80 Hz), 5,92 (1H, s), 3,86-3,68 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,23 (3H, s), 1,65 (3H, d, *J* 6,70 Hz), 2 NH no visible. LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, RT 2,31 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 16**(S)-8-Cloro-N-metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 34* (50 mg, 0,16 mmol), 6-bromopurina (48 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,81

mmol) en *n*-butanol (1,5 mL) dieron el *compuesto del título* (12 mg, 21%) como un sólido crema oscuro. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,30 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,59 (1H, dd, *J* 7,56, 1,40 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* 7,98, 1,41 Hz), 7,10 (1H, t, *J* 7,77 Hz), 5,71 (1H, s), 3,14 (3H, s), 1,73 (3H, d, *J* 6,81 Hz). LCMS (ES+) 354 (M+H)⁺, RT 2,00 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 17

5 **8-Cloro-3-[(S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-N-[(R)-tetrahidrofur-2-il]metil]-quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 35* (80 mg, 0,21 mmol), 6-bromopurina (63 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,19 mL, 1,06 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (30 mg, 34%) como un sólido amarillo. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,25 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,53-7,46 (2H, m), 7,02 (1H, t, *J* 7,77 Hz), 5,71 (1H, s ancho), 4,16-4,08 (1H, m), 3,74-3,56 (2H, m), 3,52 (2H, t, *J* 6,75 Hz), 1,88-1,76 (1H, m), 1,75-1,60 (5H, m), 1,56-1,46 (1H, m), 3 NH no visible. LCMS (ES+) 424 (M+H)⁺, RT 7,40 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 18

15 **8-Cloro-3-[(S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-N-[(S)-tetrahidrofur-2-il]metil]-quinolin-2-amina**

Una solución del *Intermedio 31* (80 mg, 0,20 mmol) y cloruro de hidrógeno (1,0 mL, 3,94 mmol; 4,0M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un semisólido blanquecino (75 mg). Una solución de este material (75 mg, 0,20 mmol) en *n*-butanol (2 mL) con DIPEA (0,18 mL, 0,99 mmol) y 6-bromopurina (59 mg, 3,0 mmol) se calentó a 130°C en el microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (14 mg, 17%) como un sólido beige. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,35 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,60 (2H, d, *J* 7,77 Hz), 7,12 (1H, t, *J* 7,77 Hz), 5,80 (1H, s ancho), 4,16-4,09 (1H, m), 3,84-3,76 (2H, m), 3,73-3,60 (2H, m), 2,00-1,80 (3H, m), 1,78 (3H, d, *J* 6,79 Hz), 1,77-1,65 (1H, m), 3 NH no visible. LCMS (ES+) 424 (M+H)⁺, RT 7,41 minutos (*Método 8*).

Ejemplos de 19 a 21

[ELIMINADO]

Ejemplo 22

25 **(S)-8-cloro-N-ciclopropil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

El *Intermedio 23* (200 mg, 0,58 mmol), ciclopropilamina (0,2 mL, 2,93 mmol), DIPEA (0,52 mL, 2,93 mmol) y NMP (2 mL) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 140°C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 10% EtOAc en isohexano) dio una goma amarilla (68 mg, 32%). LCMS (ES+) 362, 364 (M+H)⁺. La goma amarilla (68 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y TFA (2 mL) y la solución obtenida se dejó reposar a t.a. durante 2 h. El disolvente en exceso se eliminó *in vacuo* y se destiló a azeótropo con tolueno para dar un residuo (60 mg). A esto se añadió 6-cloropurina (92 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,25 mmol) y NMP (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (6 mg, 6%) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,37-8,14 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,67-7,63 (2H, m), 7,37 (1H, d, *J* 3,94 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 5,66 (1H, s ancho), 3,22-3,12 (1H, m), 1,62 (3H, d, *J* 6,72 Hz), 0,83-0,72 (2H, m), 0,56-0,48 (2H, m). LCMS (ES+) 380 (M+H)⁺, RT 7,09 minutos (*Método 5*).

Ejemplo 23

40 **(R)-5-{3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}piperidin-2-ona**

El *Intermedio 23* (250 mg, 0,73 mmol), (R)-5-aminopiperidin-2-ona (275 mg, 1,83 mmol), DIPEA (0,81 mL, 3,65 mmol) y NMP (1,5 mL) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 140°C durante 48 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 0-8% MeOH en DCM) dio un aceite amarillo (100 mg, 33%). LCMS (ES+) 419, 421 (M+H)⁺. El aceite amarillo (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y TFA (2 mL) y la solución se dejó reposar a t.a. durante 2 h. El disolvente en exceso se eliminó *in vacuo* y el residuo se destiló a azeótropo con tolueno. La purificación por cromatografía de intercambio iónico (cartucho SCX eluyendo con NH₃ en MeOH) dio un sólido crema (50 mg, 66%). LCMS (ES+) 319, 321 (M+H)⁺. El sólido crema (50 mg, 0,16 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (27 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,086 mL, 0,48 mmol) y NMP (1,5 mL) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (9,3 mg, 14%) como un vidrio marrón. δ_{H} (CDCl₃) 7,82 (1H, s), 7,66 (1H, dd, *J* 7,56, 1,36 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* 8,02, 1,39 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 7,76 Hz), 6,89 (1H, s ancho),

6,69 (1H, s), 5,44-5,35 (2H, m), 5,30-5,23 (1H, m), 4,13-4,08 (1H, m), 4,04-3,97 (1H, m), 3,52-3,44 (1H, m), 2,40-2,32 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,29-2,19 (1H, m), 2,03-1,95 (1H, m), 1,69 (3H, d, J 6,71 Hz). LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺, RT 15,05 minutos (*Método 6*).

Ejemplo 24

5 (S)-1-(4-{8-cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}piperidin-1-il)etanona

El *Intermedio 23* (200 mg, 0,58 mmol), 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (416 mg, 2,93 mmol), DIPEA (0,52 mL, 2,93 mmol) y NMP (2 mL) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 140°C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y *concentró in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 50% EtOAc en isohexano) dio una goma amarilla (140 mg, 54%). LCMS (ES+) 447, 449 (M+H)⁺. La goma amarilla (140 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DCM (6 mL) y TFA (4 mL) y la solución se dejó reposar a t.a. durante 2 h. El disolvente en exceso se eliminó *in vacuo* y el residuo se destiló a azeótropo con tolueno. La purificación por cromatografía de intercambio iónico (cartucho SCX eluyendo con NH₃ en MeOH) dio una goma amarilla (100 mg, 90%). LCMS (ES+) 347, 349 (M+H)⁺. La goma amarilla (55 mg, 0,16 mmol), 6-cloropurina (47 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,086 mL, 0,48 mmol) y NMP (1,5 mL) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (15,8 mg, 21 %) como un sólido marrón claro. δ_{H} (CDCl₃) 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J 7,52, 1,33 Hz), 7,55 (1H, dd, J 8,09, 1,35 Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 6,34 (1H, s ancho), 5,83 (1H, s ancho), 5,48 (1H, d, J 7,91 Hz), 4,11-4,00 (2H, m), 3,76-3,67 (1H, m), 3,51-3,41 (1H, m), 3,05 (1H, t, J 11,81 Hz), 2,19-2,05 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,93-1,78 (2H, m), 1,73-1,61 (4H, m). LCMS (ES+) 465 (M+H)⁺, RT 2,47 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 25

25 (S)-5-{8-Cloro-3-[(S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}piperidin-2-ona

El *Intermedio 23* (200 mg, 0,58 mmol), (S)-5-aminopiperidin-2-ona (220 mg, 1,46 mmol), DIPEA (0,52 mL, 2,93 mmol) y NMP (1,5 mL) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 140°C durante 72 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (0-5% MeOH en DCM) dio una goma amarilla (65 mg, 35%). LCMS (ES+) 319, 321 (M+H)⁺. La goma amarilla (65 mg, 0,20 mmol), 6-cloropurina (60 mg, 0,24 mmol), DIPEA (0,110 mL, 0,61 mmol) y NMP (1,5 mL) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y *concentró in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (7,2 mg, 8%) como un sólido amarillo. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,26-8,20 (2H, m), 8,16 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,63-7,57 (2H, m), 7,36 (1H, t, J 5,43 Hz), 7,10 (1H, t, J 7,75 Hz), 5,70 (1H, s ancho), 3,94 (1H, s ancho), 3,67-3,56 (2H, m), 2,20-1,99 (3H, m), 1,84-1,80 (1H, m), 1,60 (3H, d, J 6,63 Hz). LCMS (ES+) 437 (M+H)⁺, RT 7,8 minutos (*Método 5*).

Ejemplos 26 y 27

[ELIMINADO]

Ejemplo 28

40 (S)-1-(4-{8-Metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}piperidin-1-il)etanona

El *Intermedio 37* (150 mg, 0,47 mmol), 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (332 mg, 2,34 mmol), DIPEA (0,42 mL, 2,34 mmol) y NMP (3 mL) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 140°C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró in vacuo*. La purificación por cromatografía (SiO₂, 0-5% MeOH en DCM) dio una goma amarilla (94 mg, 47%). LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺. La goma amarilla (75 mg, 0,176 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y TFA (2 mL) y la solución obtenida se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente en exceso se eliminó *in vacuo* y el residuo se destiló a azeótropo con tolueno (3 x 10 mL). Al residuo obtenido se añadieron 6-cloropurina (65 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,16 mL, 0,88 mmol) y *n*-butanol (2,5 mL) y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó hasta sequedad. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (29,6 mg, 38%) como una goma marrón. δ_{H} (CDCl₃) 8,35 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,18 Hz), 7,44 (1H, d, J 7,05 Hz), 6,47 (1H, s ancho), 5,85 (1H, s ancho), 5,46 (1H, d, J 8,00 Hz), 4,05 (1H, s ancho), 3,90 (1H, d, J 12,75 Hz), 3,65-3,43 (1H, m), 3,41-3,34 (1H, m), 2,97 (1H, d, J 8,22 Hz), 2,71 (3H, s), 2,13 (1H, d, J 11,43 Hz), 2,06 (1H, d, J 9,97 Hz), 2,01 (3H, s), 1,87-1,70 (2H, m), 1,66 (3H, d, J 6,72 Hz), 1H bajo CHCl₃. LCMS (ES+) 445 (M+H)⁺, RT 2,33 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 29**(S)-N-(2-{8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}etil)acetamida**

El *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol), *N*-acetiletilenodiamina (100 mg, 1 mmol), NMP (3 mL) y DIPEA (0,5 mL) se combinaron en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó to 100°C durante 60 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 5 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar una espuma blanquecina (95 mg, 53%). La espuma (95 mg, 0,23 mmol) se combinó con MeOH (3 mL) y HCl 2N en Et₂O (3 mL) y se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se combinó con 6-cloropurina (31 mg, 0,2 mmol), *n*-butanol (3 mL) y DIPEA (0,5 mL) en un tubo sellado y se calentaron a 120°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (16 mg, 8%) como un sólido amarillo. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,32 (1H, s ancho), 8,24-8,16 (2H, m), 8,02 (1H, t, *J*5,48 Hz), 7,99 (1H, s), 7,64 (1H, dd, *J*7,54, 1,36 Hz), 7,61 (1H, dd, *J*7,99, 1,43 Hz), 7,37 (1H, t, *J*5,20 Hz), 7,13 (1H, t, *J*7,75 Hz), 5,65 (1H, s ancho), 3,78-3,68 (1H, m), 3,59-3,49 (1H, m), 3,48-3,36 (3H, m), 1,82 (3H, s), 1,63 (3H, d, *J*6,70 Hz). LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺, RT 7,50 minutos (*Método 8*).

15 Ejemplo 30**(S)-1-(2-{8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}etil)-imidazolidin-2-ona**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol) y 1-(2-aminoetil)-imidazolidin-2-ona (129 mg, 1 mmol) dieron el *compuesto del título* (16,4 mg, 8%) como un sólido amarillo. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,26 (1H, d, *J*7,81 Hz), 8,24-8,15 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,64 (1H, dd, *J*7,54, 1,37 Hz), 7,59 (1H, dd, *J*7,94, 1,38 Hz), 7,34 (1H, t, *J*5,31 Hz), 7,12 (1H, t, *J*7,75 Hz), 6,26 (1H, s), 5,65 (1H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,63-3,53 (1H, m), 3,50 (2H, t, *J*7,87 Hz), 3,42 (2H, t, *J*6,43 Hz), 3,21-3,14 (3H, m), 1,61 (3H, d, *J*6,73 Hz). LCMS (ES+) 452 (M+H)⁺, RT 2,31 minutos (*Método 2*).

20

Ejemplo 31**(S)-8-Cloro-N-(3-metoxipropil)-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol) y 3-metoxipropilamina (89 mg, 1 mmol) dieron el *compuesto del título* (15,4 mg, 8%) como un sólido parduzco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,31-8,19 (2H, m), 8,19 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,65-7,61 (2H, m), 7,21 (1H, t, *J*5,24 Hz), 7,12 (1H, t, *J*7,74 Hz), 5,69 (1H, s ancho), 3,65-3,57 (2H, m), 3,18 (3H, s), 1,99-1,83 (2H, m), 1,65 (3H, d, *J*6,72 Hz), 3H bajo H₂O. LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, RT 7,68 minutos (*Método 8*).

25

Ejemplo 32**(S)-8-Cloro-N-(2-etoiletil)-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol) y 2-etoxietilamina (89 mg, 1 mmol) dieron el *compuesto del título* (13,1 mg, 7%) como un sólido parduzco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,25 (1H, s), 8,22 (1H, d, *J*8,91 Hz), 8,18 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,66-7,61 (2H, m), 7,27 (1H, s ancho), 7,14 (1H, t, *J*7,74 Hz), 5,69 (1H, s ancho), 3,80-3,66 (2H, m), 3,67-3,61 (2H, m), 3,42 (2H, qd, *J*6,98, 1,19 Hz), 1,65 (3H, d, *J*6,71 Hz), 1,02 (3H, t, *J*6,98 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, RT 2,82 minutos (*Método 1*).

35 Ejemplo 33**(S)-2-{8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}etanol**

De forma similar, el *Intermedio 23* (150 mg, 0,44 mmol) y 2-aminoetanol (61 mg, 1 mmol) dieron el *compuesto del título* (29,8 mg, 17%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,24 (2H, s), 8,18 (1H, s ancho), 8,00 (1H, s), 7,65-7,60 (2H, m), 7,37 (1H, s ancho), 7,13 (1H, t, *J*7,75 Hz), 5,70 (1H, s ancho), 4,87 (1H, t, *J*4,98 Hz), 3,77-3,68 (3H, m), 3,60-3,53 (1H, m), 1,64 (3H, d, *J*6,73 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 384 (M+H)⁺, RT 6,91 minutos (*Método 8*).

40

Ejemplo preparativo 34**(S)-8-Cloro-N-metil-3-[1-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

Una solución del *Intermedio 38* (75 mg, 0,275 mmol), 4-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazina (55 mg, 0,275 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (4 mL) se calentó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (39,2 mg, 40%) como un sólido amarillo. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,63 (1H, d, *J*7,61 Hz), 7,92 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,66 (1H, dd, *J*2,65, 1,56 Hz), 7,63 (2H, d, *J*7,74 Hz), 7,20-7,16 (1H, m), 7,13-7,06 (2H, m), 6,67 (1H, dd, *J*4,37, 2,61 Hz), 5,64-5,58 (1H, m), 3,05 (3H, d, *J*4,34 Hz), 1,60 (3H, d, *J*6,75 Hz). LCMS (ES+) 353 (M+H)⁺, 3,02 minutos (*Método 2*).

45

50

Ejemplo 35**(S)-8-Cloro-3-[1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil]-N-metilquinolin-2-amina**

De forma similar, el *Intermedio 38* (75 mg, 0,275 mmol), 6-cloro-2-fluoro-9H-purina (47 mg, 0,275 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (4 mL) proporcionó el *compuesto del título* (8,4 mg, 8%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,92-8,75 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,66-7,56 (2H, m), 7,12 (1H, t, *J* 7,77 Hz), 5,55-5,45 (1H, m), 3,08 (3H, d, *J* 4,31 Hz), 1,59 (3H, d, *J* 6,73 Hz), 2H perdido. LCMS (ES+) 372 (M+H)⁺, 2,43 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 36**(S)-N²-[1-[8-Cloro-2-(metilamino)quinolin-3-il]-etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

De forma similar, el *Intermedio 38* (75 mg, 0,275 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,275 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (4 mL) proporcionó el *compuesto del título* (45 mg, 48%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO- d_6) 7,92-7,73 (2H, m), 7,64 (2H, d, *J* 7,73 Hz), 7,20-7,09 (1H, m), 6,85-6,71 (2H, m), 5,38-5,16 (1H, m), 3,05 (3H, d, *J* 4,36 Hz), 2,16-2,12 (3H, m), 1,50 (3H, d, *J* 6,63 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 344 (M+H)⁺, 3,03 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 37**(S)-N²-[1-[8-Cloro-2-(metilamino)quinolin-3-il]etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

De forma similar, el *Intermedio 38* (75 mg, 0,275 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (35,7 mg, 0,275 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (4 mL) proporcionó el *compuesto del título* (35,9 mg, 40%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,04-7,98 (1H, m), 7,91-7,68 (2H, m), 7,64 (2H, d, *J* 7,52 Hz), 7,13 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 6,95-6,76 (2H, m), 5,35-5,13 (1H, m), 3,06 (3H, d, *J* 4,27 Hz), 2,11 (1H, s), 1,53-1,42 (3H, m). LCMS (ES+) 330 (M+H)⁺, 9,16 minutos (*Método 9*).

Ejemplos 38 y 39**[ELIMINADO]****Ejemplo 40****(S)-2-[8-Cloro-3-[1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino]etanol**

De forma similar, el *Intermedio 39* (75 mg, 0,248 mmol), 6-cloro-2-fluoro-9H-purina (42,8 mg, 0,248 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (5 mL) proporcionó el *compuesto del título* (13,2 mg, 13%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 13,14 (1H, s), 8,20-8,15 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,63 (2H, dd, *J* 13,06, 7,57 Hz), 7,17-7,11 (2H, m), 7,02 (1H, s), 5,56-5,48 (1H, m), 4,85-4,80 (1H, m), 3,75-3,69 (3H, m), 3,65-3,58 (1H, m), 1,62 (3H, d, *J* 6,62 Hz). LCMS (ES+) 402 (M+H)⁺, 7,22 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 41**(S)-2-[3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino]etanol**

De forma similar, el *Intermedio 39* (75 mg, 0,248 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (32 mg, 0,248 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (5 mL) proporcionó el *compuesto del título* (42,4 mg, 48%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,07-7,82 (2H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,23-7,10 (2H, m), 7,00-6,70 (2H, m), 5,34-5,20 (1H, m), 3,80-3,68 (3H, m), 3,61-3,54 (1H, m), 1,56-1,48 (3H, m), 2H bajo H₂O. LCMS (ES+) 360 (M+H)⁺, 8,45 minutos (*Método 6*).

Ejemplo 42**(S)-2-[3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino]etanol**

De forma similar, el *Intermedio 39* (75 mg, 0,248 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,248 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (5 mL) proporcionó el *compuesto del título* (45,6 mg, 49%) como un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, d, *J* 8,23 Hz), 7,68-7,63 (2H, m), 7,36-7,26 (1H, m), 7,18-7,12 (1H, m), 7,00-6,40 (2H, m), 6,80 (1H, s), 5,41-5,19 (1H, m), 3,80-3,65 (3H, m), 3,60-3,51 (1H, m), 2,23-2,07 (3H, m), 1,53 (3H, d, *J* 6,70 Hz). LCMS (ES+) 374 (M+H)⁺, 2,65 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 43**(S)-[8-Cloro-3-[1-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino)etil]-quinolin-2-ilamino]etanol**

De forma similar, el *Intermedio 39* (75 mg, 0,248 mmol), 7-cloro-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina (42 mg, 0,248 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (5 mL) proporcionó el *compuesto del título* (61,4 mg, 62%) como un sólido parduzco. δ_H (DMSO- d_6) 8,85-8,63 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,66 (1H, dd, *J* 7,54, 1,36 Hz), 7,60

(1H, dd, *J*7,98, 1,39 Hz), 7,17-7,09 (2H, m), 6,06 (1H, s), 5,23-5,17 (1H, m), 4,90-4,80 (1H, m), 3,78-3,67 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,68 (3H, d, *J*6,54 Hz). LCMS (ES+) 398 (M+H)⁺, 7,12 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 44

(S)-2-{3-[1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}etanol

5 De forma similar, el *Intermedio 39* (75 mg, 0,248 mmol), 6-cloro-9H-purin-2-amina (42 mg, 0,248 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (5 mL) proporcionó el *compuesto del título* (11,9 mg, 12%) como un sólido parduzco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,14 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,60-7,48 (4H, m), 7,02 (1H, t, *J*7,75 Hz), 5,83 (2H, s), 5,55-5,40 (1H, m), 5,05-4,83 (1H, m), 3,72-3,54 (3H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 1,54 (3H, d, *J*6,72 Hz). LCMS (ES+) 399 (M+H)⁺, 6,67 minutos (*Método 8*).

10 Ejemplo 45

(S)-2-Metil-1-{3-(9H-purin-6-ilamino)etil}-8-cloroquinolin-2-ilamino}propan-2-ol

15 De forma similar, el *Intermedio 40* (50 mg, 0,17 mmol), 6-bromopurina (50 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) proporcionó el *compuesto del título* (13,9 mg, 20%) como un vidrio amarillo. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,25 (1H, s ancho), 8,17 (1H, s ancho), 8,04 (1H, s), 7,64 (2H, d, *J*7,71 Hz), 7,28 (1H, s ancho), 7,15 (1H, t, *J*7,78 Hz), 5,17 (1H, s), 3,72-3,64 (1H, m), 3,53-3,45 (1H, m), 3,20 (1H, s), 1,67 (3H, d, *J*6,67 Hz), 1,14 (6H, s), 2H bajo H₂O. LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, 7,39 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 46

[ELIMINADO]

Ejemplo 47

20 (S)-1-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}-2-metilpropan-2-ol

25 De forma similar, el *Intermedio 40* (50 mg, 0,17 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) proporcionó el *compuesto del título* (26,8 mg, 39%) como un vidrio claro. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 7,96 (1H, s), 7,83-7,52 (3H, m), 7,34-7,05 (1H, m), 7,00-6,50 (3H, m), 5,47-5,15 (2H, m), 3,75-3,21 (2H, m), 2,20-2,09 (3H, m), 1,56 (3H, d, *J*6,72 Hz), 1,20-1,11 (6H, m). LCMS (ES+) 402 (M+H)⁺, 6,91 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 48

(S)-1-(8-Cloro-3-{1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]etil}quinolin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

30 De forma similar, el *Intermedio 40* (50 mg, 0,17 mmol), 4-cloro-2-(metilamino)-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) proporcionó el *compuesto del título* (20,1 mg, 30%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,20-7,80 (2H, m), 7,68-7,59 (2H, m), 7,30 (1H, s ancho), 7,20-7,00 (2,5H, m), 6,91 (0,5H, s ancho), 5,45-5,10 (2H, m), 3,70-3,40 (2H, m), 2,80-2,65 (3H, m), 1,55 (3H, d, *J*6,79 Hz), 1,27-1,09 (6H, m). LCMS (ES+) 402 (M+H)⁺, 7,07 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 49

(S)-1-{3-[1-(4-Amino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}-2-metilpropan-2-ol

35 De forma similar, el *Intermedio 40* (50 mg, 0,17 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) proporcionó el *compuesto del título* (14,8 mg, 22%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,12-7,81 (2H, m), 7,71-7,62 (2H, m), 7,33-6,85 (3H, m), 5,44-5,11 (2H, m), 3,72-3,63 (1H, m), 3,65-3,41 (1H, m), 1,57 (3H, s), 1,16 (6H, d, *J*6,30 Hz), 2H bajo H₂O. LCMS (ES+) 388 (M+H)⁺, 8,80 minutos (*Método 9*).

40 Ejemplo 50

(S)-1-(8-Cloro-3-[1-(pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

45 De forma similar, el *Intermedio 40* (50 mg, 0,17 mmol), 4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) proporcionó el *compuesto del título* (24,5 mg, 34%) como un sólido marrón. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 9,02 (1H, d, *J*8,34 Hz), 8,88 (1H, dd, *J*4,25, 1,57 Hz), 8,55 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J*8,45, 1,58 Hz), 8,11 (1H, s), 7,89 (1H, dd, *J*8,47, 4,24 Hz), 7,66 (2H, d, *J*7,75 Hz), 7,22-7,11 (2H, m), 5,80-5,71 (1H, m), 5,11 (1H, s), 3,67 (1H, dd, *J*13,42, 5,72 Hz), 3,55-3,47 (1H, m), 1,76 (3H, d, *J*6,75 Hz), 1,13 (6H, d, *J*11,92 Hz). LCMS (ES+) 423 (M+H)⁺, 9,72 minutos (*Método 9*).

Ejemplo 51**(S)-1-({3-[1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}-2-metilpropan-2-ol**

De forma similar, *el Intermedio 40* (50 mg, 0,17 mmol), 6-cloro-9H-purin-2-amina (50 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 150°C proporcionó *el compuesto del título* (10,1 mg, 14%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,44 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,00-7,88 (1H, m), 7,76-7,57 (4H, m), 7,15 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 6,02-5,92 (2H, m), 5,70-5,58 (1H, m), 5,46-5,37 (1H, m), 3,79-3,69 (1H, m), 1,69 (3H, d, *J* 6,68 Hz), 1,16 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺, 6,86 minutos (*Método 8*).

Ejemplos 52 y 53**[ELIMINADO]****10 Ejemplo 54****(S)-1-({3-[1-(4-Amino-[1,3,]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)ciclopropanol**

De forma similar, *el Intermedio 41* (50 mg, 0,15 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (1 mL) proporcionó *el compuesto del título* (6,0 mg, 10%) como un vidrio claro. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,15-7,70 (2H, m), 7,67 (3H, t, *J* 8,97 Hz), 7,28 (1H, t, *J* 5,23 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 7,70 Hz), 7,10-6,70 (2H, m), 5,95 (0,5H, s ancho), 5,75 (0,5H, s ancho), 5,40-5,20 (1H, m), 3,75-3,50 (2H, m), 1,56 (3H, s ancho), 0,63 (4H, s ancho). LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, 8,80 minutos (*Método 9*).

Ejemplo 55**(S)-1-({8-Cloro-3-[1-(4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}metil)ciclopropanol**

De forma similar, *el Intermedio 41* (50 mg, 0,15 mmol), 4-cloro-2-(metilamino)-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (1 mL) proporcionó *el compuesto del título* (10,3 mg, 17%) como un vidrio claro. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,14-7,84 (3H, m), 7,70-7,62 (3H, m), 7,34-6,97 (2H, m), 5,95-5,65 (1H, m), 5,40-5,20 (1H, m), 3,83-3,48 (3H, m), 3,20 (1H, s), 2,80-2,70 (4H, m), 1,56-1,52 (4H, m). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺, 7,11 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 56**25 (S)-1-({3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)ciclopropanol**

De forma similar, *el Intermedio 41* (50 mg, 0,15 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (1 mL) proporcionó *el compuesto del título* (14,1 mg, 24%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,84 (1H, s), 7,67 (1H, d, *J* 8,29 Hz), 7,58-7,51 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,08-7,02 (1H, m), 6,60-6,64 (1H, m), 5,30-5,08 (1H, m), 3,70-3,12 (8H, m), 2,10-1,98 (3H, m), 1,44 (3H, d, *J* 6,55 Hz). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺, 8,92 minutos (*Método 9*).

Ejemplo 57**(S)-1-({8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}metil)-ciclopropanol**

De forma similar, *el Intermedio 41* (50 mg, 0,15 mmol), 6-cloropurina (50 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) proporcionó *el compuesto del título* (6,0 mg, 10%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,26 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,64 (2H, d, *J* 7,72 Hz), 7,50-7,42 (1H, m), 7,19-7,11 (1H, m), 5,80-5,70 (2H, m), 3,82 (1H, dd, *J* 13,97, 5,57 Hz), 3,57 (1H, dd, *J* 14,05, 4,71 Hz), 1,68 (3H, d, *J* 6,75 Hz), 0,71-0,54 (4H, m), 2H bajo H₂O. LCMS (ES+) 410 (M+H)⁺, 7,21 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 58**(S)-1-({3-[8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}propil)-pirrolidin-2-ona**

Una solución del *Intermedio 42* (169 mg, 0,44 mmol), 6-cloropurina (61 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (3 mL) se calentó a 120°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *el compuesto del título* (26,6 mg, 14%) como un sólido marrón. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,31-8,14 (3H, m), 7,97 (1H, s), 7,65-7,56 (2H, m), 7,32-7,25 (1H, m), 7,11 (1H, t, *J* 7,72 Hz), 5,75-5,60 (1H, m), 3,70-3,46 (3H, m), 2,25 (2H, t, *J* 8,01 Hz), 2,00-1,83 (4H, m), 1,64 (3H, d, *J* 6,69 Hz), 3H bajo H₂O. LCMS (ES+) 465 (M+H)⁺, 2,20 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 59**[ELIMINADO]****Ejemplo 60****(S)-5-({8-Cloro-3-[(S)-1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}metil)pirrolidin-2-ona**

5 De forma similar, *el Intermedio 43* (50 mg, 0,16 mmol), 4-cloropirido[3,2-d]pirimidina (40 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 160°C proporcionó el *compuesto del título* (26,4 mg, 37%) como un sólido marrón. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,06 (1H, d, *J* 8,09 Hz), 8,91 (1H, dd, *J* 4,26, 1,58 Hz), 8,56 (1H, s), 8,17 (1H, dd, *J* 8,45, 1,58 Hz), 8,09 (1H, s), 7,90 (1H, dd, *J* 8,48, 4,25 Hz), 7,77 (1H, s), 7,67-7,61 (2H, m), 7,33 (1H, t, *J* 5,52 Hz), 7,14 (1H, t, *J* 7,76 Hz), 5,75-5,69 (1H, m), 4,01-3,95 (1H, m), 3,81-3,74 (1H, m), 3,61-3,53 (1H, m), 2,25-2,02 (3H, m), 1,90-1,83 (1H, m), 1,72 (3H, d, *J* 6,76 Hz). LCMS (ES+) 448 (M+H)⁺, 2,87 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 61**(S)-5-({8-Cloro-3-[(S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}metil)-pirrolidin-2-ona**

15 De forma similar, *el Intermedio 43* (250 mg, 0,78 mmol), 6-cloropurina (121 mg, 0,87 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 150°C proporcionó el *compuesto del título* (56,2 mg, 17%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (DMSO- d_6) 13,02 (1H, s), 8,29-8,15 (2H, m), 8,02 (1H, s), 7,77-7,68 (1H, m), 7,66-7,60 (2H, m), 7,43-7,35 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,14 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 5,82-5,62 (1H, m), 4,03-3,93 (1H, m), 3,98 (1H, s), 3,78-3,54 (2H, m), 2,26-2,02 (2H, m), 1,90-1,81 (1H, m), 1,64 (3H, d, *J* 6,67 Hz). LCMS (ES+) 437 (M+H)⁺, 7,98 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 62**(S)-5-({3-[(S)-1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)pirrolidin-2-ona**

20 De forma similar, *el Intermedio 43* (50 mg, 0,16 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 140°C proporcionó el *compuesto del título* (9,2 mg, 13%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,93 (1H, s), 7,73-7,61 (3H, m), 7,19-7,12 (1H, m), 6,90-6,66 (2H, m), 5,34-5,20 (1H, m), 4,00-3,88 (1H, m), 3,78-3,70 (1H, m), 3,61-3,53 (1H, m), 2,27-2,01 (6H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,52 (3H, d, *J* 6,71 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 427 (M+H)⁺, 2,24 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 63**(S)-5-({3-[(S)-1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)pirrolidin-2-ona**

30 De forma similar, *el Intermedio 43* (50 mg, 0,16 mmol), 6-cloro-9H-purin-2-amina (40 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 160°C proporcionó el *compuesto del título* (6,9 mg, 10%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,03 (1H, s), 7,75-7,62 (5H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,19-7,13 (1H, m), 5,94-5,45 (2H, m), 3,98-3,92 (1H, m), 3,66-3,58 (3H, m), 2,19-1,91 (3H, m), 1,75-1,58 (4H, m), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 452 (M+H)⁺, 7,32 minutos (*Método 8*).

Ejemplo 64**1-[(S)-3-({8-Cloro-3-[(S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}metil)-pirrolidin-1-il]etanona**

35 De forma similar, *el Intermedio 44* (50 mg, 0,44 mmol), 6-cloropurina (50 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 5,46 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 160°C proporcionó el *compuesto del título* (7,2 mg, 11%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 13,1-12,6 (1H, s ancho), 8,27-8,12 (3H, m), 7,97 (1H, d, *J* 7,19 Hz), 7,63-7,56 (2H, m), 7,40-7,29 (1H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 5,78-5,55 (1H, m), 3,65-3,29 (4H, m), 3,22-3,07 (2H, m), 2,76-2,60 (1H, m), 1,98-1,75 (4H, m), 1,74-1,56 (4H, m). LCMS (ES+) 465 (M+H)⁺, 2,48 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 65**40 (S)-5-({3-[(S)-1-(2-Aminopirimidin-4-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}metil)pirrolidin-2-ona**

45 Una solución del *Intermedio 43* (50 mg, 0,157 mmol), 2-amino-4-cloropirimidina (40,7 mg, 0,314 mmol) y DIPEA (0,109 mL, 0,628 mmol) en *n*-butanol (1,5 mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 170°C durante 2,5 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en EtOAc (75 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 15 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y *concentró in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (3,7 mg, 6%) como un sólido blanco. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,55 (2H, s ancho), 7,95 (1H, s), 7,70-7,60 (3H, m), 7,18 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 6,05 (1H, d, *J* 6,58 Hz), 5,47 (1H, d, *J* 7,79 Hz), 5,00-4,80 (3H, m, enmascarado por H₂O), 4,22-4,15 (1H, m), 3,89 (1H, dd, *J* 13,83, 4,67 Hz), 3,78 (1H, dd, *J* 13,83, 4,98 Hz), 2,40-2,20 (3H, m), 2,05-1,95 (1H, m), 1,68 (3H, d, *J* 6,49 Hz). LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, 2,69 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 66 & Ejemplo preparativo 67**4-Amino-2-[(S)-1-(8-cloro-2-1-[[[(S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilamino]quinolin-3-il]etilamino]pirimidina-5-carbonitrilo y 2-Amino-4-[(S)-1-(8-cloro-2-1-[[[(S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilamino]quinolin-3-il]etilamino]pirimidina-5-carbonitrilo**

- 5 Una solución del *Intermedio 43* (100 mg, 0,314 mmol), 2,4-dicloro-5-cianopirimidina (81,9 mg, 0,471 mmol) y DIPEA (0,164 mL, 0,941 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂, solución 97:2:1 DCM/ MeOH/NH₃ en MeOH) dio un vidrio blanquecino (60 mg, 42%). LCMS (ES+) 456 (M+H)⁺ (mezcla de regioisómeros). El vidrio blanquecino (60 mg, 0,132 mmol), NH₃ 7M en MeOH (1,5 mL) y NH₄OH (1 mL) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 120°C durante 1 h. Después de la adición de salmuera saturada (20 mL) la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio los *compuestos* del *título* (9,7 mg, 17%; y 22,2 mg, 39%) como sólidos blancos. δ_H (DMSO-d₆) 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, d, *J* 8,07 Hz), 7,73-7,64 (3H, m), 7,30-7,20 (1H, s ancho), 7,18 (2H, t, *J* 7,76 Hz), 6,88 (1H, t, *J* 5,30 Hz), 5,55-5,47 (1H, m), 3,98-3,92 (1H, m), 3,73-3,57 (2H, m), 2,22-1,96 (3H, m), 1,83-1,72 (1H, m), 1,63 (3H, d, *J* 6,74 Hz). δ_H (DMSO-d₆; T = 125°C) 8,23 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45 (1H, d, *J* 8,00 Hz), 7,17 (1H, t, *J* 8,00 Hz), 7,09 (1H, s ancho), 6,70-6,57 (3H, m), 5,40-5,30 (1H, m), 4,02-3,95 (1H, m), 3,80-3,68 (2H, m), 2,25-2,10 (3H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 1,63 (3H, d, *J* 8,00 Hz). LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, 3,11 minutos (*Método 1*). LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, 1,70 minutos (*Método 2*).

Ejemplos de 68 a 79**[ELIMINADO]****Ejemplo 80****(S)-8-Cloro-N-[2-(metiltio)etil]-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito para el *Ejemplo Preparativo 34*, el *Intermedio 47* (132 mg, 0,40 mmol), 6-cloropurina (62 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 4,56 mmol) en *n*-butanol (5 mL) a 120°C proporcionó el *compuesto* del *título* (24,4 mg, 15%) como un vidrio marrón. δ_H (DMSO-d₆) 8,33-8,15 (3H, m), 7,99 (1H, s), 7,67-7,59 (2H, m), 7,49-7,42 (1H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 5,71-5,60 (1H, m), 3,90-3,79 (1H, m), 3,78-3,67 (1H, m), 2,87-2,79 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,64 (3H, d, *J* 6,73 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 414 (M+H)⁺, 3,06 minutos (*Método 2*).

Ejemplos 81 y 82**[ELIMINADO]****Ejemplo 83****Sal de formiato de (S)-N-(1-{8-cloro-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metilamino]quinolin-3-il}etil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina**

- 35 De forma similar, el *Intermedio 48* (50 mg, 0,16 mmol), 4-cloropirido[3,2-d]pirimidina (50 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (1,0 mL, 4,56 mmol) en *n*-butanol (6 mL) a 130°C proporcionó el *compuesto* del *título* (30,1 mg, 6%) como un sólido parduzco. δ_H (DMF-d₇) 9,37 (1H, d, *J* 8,43 Hz), 9,26 (1H, dd, *J* 4,24, 1,56 Hz), 8,71 (2H, d, *J* 6,63 Hz), 8,54 (1H, dd, *J* 8,47, 1,57 Hz), 8,48 (1H, s), 8,27 (1H, dd, *J* 8,47, 4,24 Hz), 7,90-7,82 (2H, m), 7,54 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 7,43 (1H, s), 6,14-6,05 (1H, m), 5,04-4,93 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,59 (1H, s), 2,12 (3H, d, *J* 6,78 Hz). LCMS (ES+) 445 (M+H)⁺, 3,06 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 84**(S)-7-Fluoro-8-metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-2-amina**

- 45 Una solución del *Intermedio 16* (151 mg, 0,45 mmol), 4-aminotetrahidro-2H-piran (325 mg, 3,22 mmol) y DIPEA (0,388 mL, 2,23 mmol) en NMP (4 mL) e isopropanol (4 mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 160°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de Et₂O y EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 5% EtOAc en DCM) dio un aceite incoloro (27 mg, 15%). LCMS (ES+) 404 (M+H)⁺. El aceite incoloro (27 mg, 0,067 mmol) se disolvió en DCM (3,5 mL) y TFA (0,345 mL) y la solución se agitó a t.a. durante 1,5 h. El disolvente en exceso se eliminó *in vacuo* y el residuo obtenido se basificó con NaOH 0,4M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un residuo incoloro (19 mg, 93%). LCMS (ES+) 304 (M+H)⁺. Este compuesto (19 mg, 0,062 mmol), 6-cloropurina (13,8 mg, 0,089 mmol), DIPEA (0,031 mL, 0,179 mmol) y *n*-butanol (1 mL) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto* del *título* (3,7 mg, 14%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 12,20 (1H, s ancho), 8,48 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,41 (1H, dd, *J* 8,77, 6,25 Hz), 6,95 (1H, t, *J* 8,97 Hz), 6,54 (1H, s), 5,95 (1H, d, *J*

9,64 Hz) 5,88 (1H, s ancho), 4,42-4,30 (1H, m), 4,05-3,99 (1H, m), 3,95-3,89 (1H, m), 3,56 (2H, dtd, *J* 29,99, 11,44, 2,45 Hz), 2,50 (3H, s), 2,25 (1H, d, *J* 12,90 Hz), 1,90 (1H, d, *J* 12,99 Hz), 1,79 (3H, d, *J* 6,49 Hz), 1,70-1,55 (1H, m, enmascarado por H₂O), 1,37-1,29 (1H, m). LCMS (ES+) 422 (M+H)⁺, 2,66 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 85

5 **8-Cloro-*N*-1-metoxiprop-2-il)-3-[(*S*)-1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina y 8-Cloro-*N*-[(*R*)-1-metoxiprop-2-il)-3-[(*S*)-1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

Una solución del *Intermedio 23* (200 mg, 0,59 mmol), 2-amino-1-metoxipropano (0,15 mL, 1,47 mmol) y DIPEA (0,5 mL, 2,23 mmol) en NMP (3 mL) se agitó a 140°C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con Et₂O (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el *Intermedio* requerido (300 mg). Una solución de este compuesto (300 mg, 0,79 mmol) y HCl (2 mL, 4 mmol; 2,0M en Et₂O) en MeOH (2 mL) se agitó a t.a. durante un fin de semana. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El material resultante (250 mg, 0,59 mmol), 6-cloropurina (117 mg, 0,76 mmol) y DIPEA (0,28 mL, 1,52 mmol) en *n*-butanol (5,0 mL) se agitaron a 120°C toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre DCM (100 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se secó (cartucho de separación de fases) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar los *compuestos* del *título* (24 mg, 9%; y 23 mg, 9%) como sólidos blancos. δ_H (DMSO-d₆) 8,29 (1H, s), 8,18 (2H, s), 8,04 (1H, s), 7,66 (2H, t, *J* 6,80 Hz), 7,15 (1H, t, *J* 7,89 Hz), 7,10-7,00 (1H, m), 5,80-5,62 (1H, m), 4,66-4,60 (1H, m), 3,61-3,55 (1H, m), 2,11-2,10 (2H, m), 1,68 (3H, d, *J* 6,61 Hz), 1,09 (3H, d, *J* 6,63 Hz), 3H bajo el pico del disolvente. LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, 1,70 minutos (*Método 2*). δ_H (DMSO-d₆) 8,30-8,25 (1H, m), 8,19-8,14 (2H, m), 8,04 (1H, s), 7,71-7,63 (2H, m), 7,20-7,13 (1H, m), 5,80-5,65 (0,5H, m), 4,66-4,58 (1H, m), 3,03 (2H, s), 1,68 (3H, d, *J* 6,68 Hz), 1,29 (3H, d, *J* 6,69 Hz), 3H y 2 protones geminales bajo el pico del disolvente. LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, 1,70 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 86

(*R*)-3-{8-Cloro-3-[(*S*)-1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}propano-1,2-diol

Una solución/suspensión del *Intermedio 58* (60 mg, 0,16 mmol), 6-bromopurina (49 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,82 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto* del *título* (10 mg, 15%) como un sólido crema. δ_H (MeOD-d₄) 8,23 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,54-7,48 (2H, m), 7,05 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 5,75-5,60 (1H, m), 3,81-3,70 (3H, m), 3,47-3,32 (2H, m), 1,67 (3H, d, *J* 6,80 Hz). LCMS (ES+) 414, 416 (M+H)⁺, 1,80 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 87

(*S*)-3-{8-Cloro-3-[(*S*)-1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}propano-1,2-diol

De forma similar, el *Intermedio 59* (50 mg, 0,14 mmol), 6-bromopurina (41 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto* del *título* (14 mg, 25%) como un sólido amarillo palo. δ_H (MeOD-d₄) 8,32 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,64-7,59 (2H, m), 7,16 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 5,76 (1H, s), 3,93-3,81 (2H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 3,58-3,47 (2H, m), 2,68 (1H, s), 1,76 (3H, d, *J* 6,78 Hz). LCMS (ES+) 414, 416 (M+H)⁺, 9,70 minutos (*Método 4*).

Ejemplo 88

(*R*)-3-{8-Cloro-3-[(*S*)-1-[4-(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilaminol]etil]quinolin-2-ilamino}propano-1,2-diol

De forma similar, el *Intermedio 58* (60 mg, 0,16 mmol), 4-cloro-2-(metilamino)-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,82 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto* del *título* (30 mg, 45%) como un sólido blanco. δ_H (MeOD-d₄) 8,16-7,90 (1H, s ancho), 8,01 (1H, s), 7,64 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 7,63 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,19 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,50-5,30 (1H, s ancho), 3,93-3,78 (3H, m), 3,60-3,43 (2H, m), 2,90-2,86 (3H, m), 1,58 (3H, d, *J* 6,8 Hz). LCMS (ES+) 404, 406 (M+H)⁺, 2,40 minutos (*Método 1*).

45 Ejemplo 89

(*S*)-*N*⁶-{1-[7-Fluoro-2-(2-metoxietilamino)-8-metilquinolin-3-il]etil}-9*H*-purina-2,6-diamina

De forma similar, el *Intermedio 60* (60 mg, 0,17 mmol), 6-cloro-9*H*-purin-2-amina (44 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *título compuesto* (24 mg, 34%) como un sólido crema. δ_H (MeOD-d₄) 7,98 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,51 (1H, dd, *J* 8,80, 6,33 Hz), 6,95 (1H, t, *J* 9,10 Hz), 5,73-5,65 (1H, m), 3,92-3,84 (1H, m), 3,79-3,63 (3H, m), 2,50 (3H, d, *J* 2,34 Hz), 1,74 (3H, d, *J* 6,81 Hz), 3H bajo el pico del solvente. LCMS (ES+) 411 (M+H)⁺, 2,40 minutos (*Método 4*).

Ejemplos 90 y 91**[ELIMINADO]****Ejemplo 92****(S)-8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-N-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2-amina**

5 De forma similar, *el Intermedio 64* (70 mg, 0,17 mmol), 6-bromopurina (49 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 0,99 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (10,8 mg, 21%) como un sólido amarillo. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,38 (1H, d, *J* 5,04 Hz), 8,15 (1H, s), 8,10-8,05 (2H, m), 7,69-7,56 (3H, m), 7,51 (1H, d, *J* 7,89 Hz), 7,26-7,20 (1H, m), 7,12 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 5,90-5,80 (1H, m), 5,02 (1H, d, *J* 15,57 Hz), 1,80 (3H, d, *J* 6,80 Hz), 1H bajo H₂O. LCMS (ES+) 431 (M+H)⁺, 1,98 minutos (*Método 2*).

10 **Ejemplo 93****1-Óxido de (S)-2-({8-cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}metil)piridina**

De forma similar, *el Intermedio 66* (50 mg, 0,11 mmol), 6-bromopurina (34 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (6,8 mg, 15%) como un sólido amarillo. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,30-8,25 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,70 (1H, d, *J* 7,75 Hz), 7,52 (2H, t, *J* 8,42 Hz), 7,41-7,33 (2H, m), 7,07 (1H, t, *J* 7,78 Hz), 5,85-5,50 (1H, m), 5,08 (1H, d, *J* 16,58 Hz), 4,96 (1H, d, *J* 16,57 Hz), 1,75 (3H, d, *J* 6,81 Hz). LCMS (ES+) 431, 433 (M+H)⁺, 1,98 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 94**[ELIMINADO]****Ejemplo 95**20 **(S)-8-Cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-N-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2-amina**

De forma similar, *el Intermedio 65* (100 mg, 0,24 mmol), 6-bromopurina (72 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,43 mL, 2,42 mmol) en *n*-butanol (3 mL) dieron el *compuesto del título* (7 mg, 7%) como un sólido amarillo. δ_{H} (MeOD- d_4) 8,60 (1H, s), 8,34-8,30 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,93-7,90 (1H, m), 7,61-7,57 (2H, m), 7,29-7,23 (1H, m), 7,12 (1H, t, *J* 7,76 Hz), 5,88-5,74 (1H, m), 4,96 (1H, d, *J* 15 Hz), 4,76 (1H, d, *J* 14,68 Hz), 1,74 (3H, d, *J* 6,77 Hz). LCMS (ES+) 431 (M+H)⁺, 2,01 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 96**(S)-N²-{1-[7-Fluoro-2-(2-metoxietilamino)-8-metilquinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

De forma similar, *el Intermedio 60* (65 mg, 0,23 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (16 mg, 20%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,76 (1H, s), 7,38 (1H, dd, *J* 8,79, 6,25 Hz), 6,97-6,90 (1H, m), 6,00-5,93 (1H, m), 5,30 (1H, d, *J* 8,63 Hz), 4,10-4,02 (1H, m), 3,89-3,56 (4H, m), 3,66-3,21 (5H, m), 2,52 (3H, d, *J* 2,38 Hz), 2,31-2,18 (3H, m), 1,66-1,59 (3H, m). LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, 2,56 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 97**(S)-N,N-Dietil-7-fluoro-8-metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina**

35 De forma similar, *el Intermedio 19* (70 mg, 0,25 mmol), 6-bromopurina (42 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto del título* (22,2 mg, 22%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,37 (1H, s), 7,99 (2H, d, *J* 5,28 Hz), 7,44-7,36 (1H, m), 7,04 (1H, t, *J* 9,00 Hz), 6,60-6,53 (1H, m), 5,87-5,76 (1H, m), 3,61-3,41 (4H, m), 2,63 (1H, s), 2,60 (3H, d, *J* 2,38 Hz), 1,64 (3H, d, *J* 6,62 Hz), 1,23 (6H, t, *J* 6,96 Hz). LCMS (ES+) 394 (M+H)⁺, 9,05 minutos (*Método 8*).

40 **Ejemplo 98****(S)-N²-{1-[7-Fluoro-2-(3-metoxipropilamino)-8-metilquinolin-3-il]etil}-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina**

Una mezcla del *Intermedio 16* (280 mg, 0,83 mmol), 3-metoxipropilamina (98 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (0,4 mL, 2,19 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL), se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó entonces por cromatografía de columna (SiO₂, 75-100% EtOAc en isohexano) para dar un sólido blanquecino. Esto se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con HCl (2 mL; 4,0M en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un aceite naranja (200 mg, 81 %). Una porción de este aceite (70 mg, 0,25 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (35 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 110°C toda la noche. El disolvente

se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto* del *título* (31,5 mg, 34%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,72 (1H, s), 7,37 (1H, dd, *J* 8,76, 6,25 Hz), 6,93 (1H, t, *J* 8,99 Hz), 6,43 (1H, s), 5,56-5,06 (4H, m), 3,89-3,34 (5H, m), 3,34 (3H, s), 2,53 (3H, d, *J* 2,39 Hz), 2,03-1,92 (2H, m), 1,66 (3H, d, *J* 6,69 Hz). LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, 2,20 minutos (*Método 2*).

5 Ejemplo 99

(S)-7-Fluoro-N-(3-metoxipropil)-8-metil-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina

Una mezcla del *Intermedio 16* (280 mg, 0,83 mmol), 3-metoxipropilamina (98 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (0,4 mL, 2,19 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL), se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó entonces por cromatografía de columna (SiO₂, 75-100% EtOAc en isohexano) para dar un sólido blanquecino. Esto se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con HCl (2 mL; 4,0M in 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un aceite naranja (200 mg, 81 %). Una porción de este aceite (70 mg, 0,25 mmol), 6-bromopurina (39 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 110°C toda la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto* del *título* (17,2 mg, 18%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,47 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,39 (1H, dd, *J* 8,81, 6,23 Hz), 6,96-6,89 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,00 (1H, d, *J* 9,12 Hz), 5,81 (1H, s), 3,71-3,58 (2H, m), 3,47-3,32 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,53 (3H, d, *J* 2,36 Hz), 2,02-1,82 (3H, m), 1,78 (3H, d, *J* 6,67 Hz). LCMS (ES+) 410 (M+H)⁺, 2,30 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 100

20 N-[(1,4-Dioxan-2-il)metil]-7-fluoro-3-[(S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-amina

Una mezcla del *Intermedio 15* (280 mg, 0,83 mmol), (1,4-dioxan-2-il)-metanamina (117 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,33 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL), se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 75-100% EtOAc en isohexano) para dar un sólido blanquecino. Esto se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con HCl (2 mL; 4,0M in 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un aceite amarillo (120 mg). Una porción de este aceite (60 mg, 0,19 mmol), 6-bromopurina (37 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 110°C toda la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto* del *título* (5,2 mg, 7%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,50-8,45 (1H, m), 7,97-7,91 (1H, m), 7,88-7,86 (1H, m), 7,56 (1H, dd, *J* 8,83, 6,18 Hz), 6,99-6,93 (1H, m), 6,76-6,62 (1H, m), 6,33-6,23 (1H, m), 5,92-5,78 (1H, m), 3,86-3,24 (9H, m), 1,79 (3H, d, *J* 6,71 Hz), 2H bajo H₂O. LCMS (ES+) 424 (M+H)⁺, 2,20 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 101

N²-[(S)-1-{2-[(1,4-Dioxan-2-il)metilamino]-7-fluoroquinolin-3-il}etil]-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Una mezcla del *Intermedio 15* (280 mg, 0,83 mmol), (1,4-dioxan-2-il)-metanamina (117 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,33 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 75-100% EtOAc en isohexano) para dar un sólido blanquecino. Esto se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con HCl (2 mL; 4,0M in 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un aceite amarillo (120 mg). Una porción de este aceite (60 mg, 0,19 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (35 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 110°C toda la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto* del *título* (6 mg, 9%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,82-7,75 (1H, m), 7,53 (1H, dd, *J* 8,78, 6,26 Hz), 7,31-7,24 (2H, m), 7,18-7,07 (1H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 6,21-6,09 (1H, m), 5,34-5,22 (2H, m), 4,02-3,49 (9H, m), 2,24 (3H, s), 1,67 (3H, d, *J* 6,71 Hz). LCMS (ES+) 414 (M+H)⁺, 2,17 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 102

(S)-N²-{1-[7-Fluoro-2-(3-metoxipropilamino)quinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina

De forma similar, el *Intermedio 18* (60 mg, 0,21 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (35 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *compuesto* del *título* (18 mg, 22%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,74 (1H, s), 7,52 (1H, dd, *J* 8,78, 6,29 Hz), 7,31 (1H, dd, *J* 11,05, 2,55 Hz), 6,96-6,89 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,58-5,89 (3H, m), 5,40-5,20 (1H, m), 4,75 (1H, s ancho), 3,82-3,42 (4H, m), 3,36 (3H, s), 2,40-2,22 (3H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,66 (3H, d, *J* 6,72 Hz). LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, 6,64 minutos (*Método 8*).

Ejemplos 103 y 104

[ELIMINADO]

Ejemplo 105

(S)-N²-{1-[2-(Dietilamino)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il]etil}-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

5 De forma similar, el *Intermedio 19* (70 mg, 0,25 mmol), 2-amino-4-cloro-[1,3,5]triazina (35 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) dieron el *título compuesto* (19,5 mg, 21%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 8,13 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,45 (1H, dd, *J* 8,86, 6,14 Hz), 7,08 (1H, t, *J* 9,01 Hz), 5,75-5,62 (1H, m), 5,51-5,35 (1H, m), 5,00-4,85 (2H, m), 3,59-3,42 (2H, m), 3,44-3,33 (2H, m), 2,60 (3H, d, *J* 2,41 Hz), 1,49 (3H, d, *J* 6,50 Hz), 1,21 (6H, t, *J* 6,94 Hz). LCMS (ES+) 370 (M+H)⁺, 3,20 minutos (*Método 2*).

10 Ejemplo 106

(S)-N²-{1-[7-Fluoro-2-(3-metoxipropilamino)-8-metilquinolin-3-il]etil}-6-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Una mezcla del *Intermedio 16* (280 mg, 0,83 mmol), 3-metoxipropilamina (98 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (0,4 mL, 2,19 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL), se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó entonces por cromatografía de columna (SiO₂, 75-100% EtOAc en isohexano) para dar un sólido blanquecino. Esto se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se trató con HCl (2 mL; 4,0M in 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un aceite naranja (200 mg, 81 %). Una porción de este aceite (70 mg, 0,25 mmol), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (36 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 110°C toda la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (19,8 mg, 21%) como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,71 (1H, s), 7,37 (1H, dd, *J* 8,76, 6,27 Hz), 6,93 (1H, t, *J* 8,99 Hz), 6,58-5,89 (3H, m), 5,54-4,82 (4H, m), 3,87-3,41 (4H, m), 3,34 (3H, s ancho), 2,53 (3H, d, *J* 2,38 Hz), 2,30-2,20 (3H, m), 1,70-1,63 (3H, m). LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺, 2,14 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 107

25 **(S)-1-(2-{8-Cloro-3-[1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}etil)imidazolidin-2-ona**

Una mezcla del *Intermedio 23* (1,0 g, 2,9 mmol), 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona (0,5 g, 3,9 mmol) y DIPEA (0,8 mL, 5,8 mmol) en *n*-butanol (10 mL) se calentó a 120°C durante 72 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre Et₂O (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 5% MeOH in DCM) para dar un sólido amarillo palo. Esto se disolvió en DCM (20 mL), se trató con TFA (5 mL) y se agitó durante 4 h a t.a. Después de inactivar con una solución de NaOH 2M (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un aceite naranja (0,8 g, 82%). Una porción de este aceite (100 mg, 0,3 mmol), 4-cloropirido[3,2-d]pirimidina (55 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (70 mg, 48%) como un sólido amarillo palo. δ_{H} (CDCl₃) 8,70-8,66 (2H, m), 8,15-8,09 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,67 (1H, dd, *J* 8,48, 4,25 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* 7,54, 1,39 Hz), 7,53-7,46 (1H, m), 7,33 (1H, d, *J* 9,01 Hz), 7,10 (1H, t, *J* 7,75 Hz), 6,74 (1H, s), 5,75-5,64 (1H, m), 4,55 (1H, s), 3,98-3,87 (1H, m), 3,76-3,65 (1H, m), 3,63-3,42 (4H, m), 3,29-3,13 (2H, m), 1,82 (3H, d, *J* 6,78 Hz). LCMS (ES+) 463 (M+H)⁺, 2,98 minutos (*Método 1*).

40 Ejemplo 108

[ELIMINADO]

Ejemplo 109

(S)-1-(2-{3-[1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-ilamino}etil)imidazolidin-2-ona

Una mezcla del *Intermedio 23* (1,0 g, 2,9 mmol), 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona (0,5 g, 3,9 mmol) y DIPEA (0,8 mL, 5,8 mmol) en *n*-butanol (10 mL) se calentó a 120°C durante 72 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre Et₂O (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 5% MeOH in DCM) para dar un sólido amarillo palo. Esto se disolvió en DCM (20 mL), se trató con TFA (5 mL) y se agitó durante 4 h a t.a. Después de inactivar con una solución de NaOH 2M (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un aceite naranja (0,8 g, 82%). Una porción de este aceite (100 mg, 0,3 mmol), 2-amino-6-cloropurina (56 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (41,8 mg, 35%) como un sólido blanco. δ_{H} (MeOD-d₄) 7,96 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,59-7,53 (2H, m), 7,08 (1H, t, *J* 7,77 Hz), 5,70-5,64 (1H, m), 3,99-3,89 (1H, m),

3,82-3,48 (4H, m), 3,39-3,31 (2H, m), 3,16-3,07 (2H, m), 1,70-1,66 (3H, m). LCMS (ES+) 467 (M+H)⁺, 2,58 minutos (*Método 1*).

Ejemplo 110

[ELIMINADO]

5 Ejemplo 111

(S)-1-(2-{8-Cloro-3-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-ilamino}etil)imidazolidin-2-ona

Una mezcla del *Intermedio 23* (1,0 g, 2,9 mmol), 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona (0,5 g, 3,9 mmol) y DIPEA (0,8 mL, 5,8 mmol) en *n*-butanol (10 mL) se calentó a 120°C durante 72 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre Et₂O (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 5% MeOH in DCM) para dar un sólido amarillo palo. Esto se disolvió en DCM (20 mL), se trató con TFA (5 mL) y se agitó durante 4 h a t.a. Después de inactivar con una solución de NaOH 2M (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un aceite naranja (0,8 g, 82%). Una porción de este aceite (100 mg, 0,3 mmol), 4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (34 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (22 mg, 26%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,44 (1H, s), 8,19-8,10 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 7,57, 1,35 Hz), 7,53 (1H, d, *J* 7,68 Hz), 7,13-7,08 (1H, m), 6,05-5,94 (1H, m), 5,51-5,43 (1H, m), 4,20-4,11 (1H, m), 4,02 (3H, s), 3,95-3,86 (2H, m), 3,59-3,50 (3H, m), 3,36-3,10 (1H, m), 3,23 (1H, s), 1,79 (3H, d, *J* 6,75 Hz). LCMS (ES+) 466 (M+H)⁺, 8,86 minutos (*Método 9*).

Ejemplos 112 y 113

[ELIMINADO]

Ejemplo 114

25 Ácido (S)-2-{8-cloro-3-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-ilamino}acético

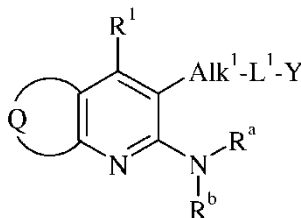
Una solución del *Intermedio 69* (60 mg, 0,11 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con una solución de TBAF (0,57 mL, 0,57 mmol; 1,0M in THF) y la mezcla se calentó a 50°C durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (10,7 mg, 24%) como un sólido blanco. δ_H (MeOD-d₄) 8,33-8,31 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,51 (1H, dd, *J* 8,83, 6,22 Hz), 7,01-6,95 (1H, m), 5,81-5,75 (1H, m), 4,30 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 4,21 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 2,49 (3H, d, *J* 2,32 Hz), 1,78 (3H, d, *J* 6,80 Hz). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺, 2,29 minutos (*Método 2*).

Ejemplos 115 y 116

[ELIMINADO]

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



(IA)

5 donde

Q representa el resto de un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C₃₋₇ cicloalquilalquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, C₃₋₇ heterocicloalquil-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di(C₁₋₆)-alquilamino, halógeno, ciano and trifluorometilo;

Alk¹ representa una cadena de alquilenos C₁₋₃ lineal o ramificada, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de trifluorometilo, arilo, oxo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilalcoxi (C₁₋₆), aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo y di(C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo;

15 L¹ representa oxígeno o N-R²;

Y representa pirrolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, indolilo, isoquinolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazinilo, triazinilo, indazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, purin-2-ilo, 7*H*-purin-6-ilo, 9*H*-purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo, triazolopirimidinilo, piridopirimidin-4-ilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, naftiridinilo o pteridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, arilamino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, heterocicloalquil C₃₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo y dialquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo;

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

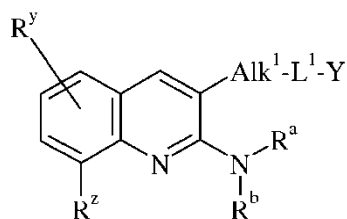
R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a representa trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di(C₁₋₆)-alquilamino, fenilamino, piridinilamino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino y aminocarbonilo; y

35 R^b representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

para uso en terapia.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIA) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



(IIA)

en donde Alk^1 , L^1 , Y , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1; y

R^y y R^z representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alquil C_{1-6} -sulfinilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, alquil C_{2-6} -carbonilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, halógeno, ciano o trifluorometilo;

para uso en terapia.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^y representa hidrógeno, para uso en terapia.

10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde R^z representa alquilo C_{1-6} , para uso en terapia.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Alk^1 representa (metil)metileno, para uso en terapia.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L^1 representa N-R^2 , en el que R^2 es como se definen en la reivindicación 1, para uso en terapia.

15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^b representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , para uso en terapia.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo u oftálmico.

20 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 10. El uso de un compuesto de fórmula (IA) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo u oftálmico.