

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 177**

51 Int. Cl.:

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2012 E 15192658 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 3009431**

54 Título: **Derivados de 2-(2,4,5-anilino sustituido)pirimidina como moduladores de EGFR útiles para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

27.07.2011 US 201161512061 P
27.01.2012 US 201261591363 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2018

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
SE-151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

BUTTERWORTH, SAM;
FINLAY, MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE;
WARD, RICHARD ANDREW;
KADAMBAR, VASANTHA KRISHNA;
CHINTAKUNTLA, CHANDRASEKHARA REDDY;
MURUGAN, ANDIAPPAN;
CHUAQUI, CLAUDIO EDMUNDO y
REDFEARN, HEATHER MARIE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 654 177 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-(2,4,5-anilino sustituido)pirimidina como moduladores de EGFR útiles para tratar el cáncer

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 2-(2,4,5-anilino sustituido)pirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de ciertas formas mutadas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo el mutante activante L858R, el mutante activante de la supresión Exon19, y el mutante de resistencia T790M). Tales compuestos y sales de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de un número de diferentes cánceres. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales de los mismos, especialmente formas polimórficas útiles de estos compuestos y sales, a intermedios útiles en la fabricación de dichos compuestos, y a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por diversas formas diferentes de EGFR usando dichos compuestos y sales de los mismos.

EGFR es un miembro de tirosina cinasa de proteínas transmembránicas de la familia de receptores de erbB. Con la unión de un ligando de factor de crecimiento tal como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el receptor se puede homodimerizar con otra molécula de EGFR, o heterodimerizar con otro miembro de la familia, tal como erbB2 (HER2), erbB3 (HER3), o erbB4 (HER4).

La homo- y/o heterodimerización de los receptores de erbB dan como resultado la fosforilación de restos de tirosina claves en el dominio intracelular, y conducen a la estimulación de numerosas rutas de transducción de señales intracelulares implicadas en la proliferación y supervivencia celulares. La desregulación de la señalización de la familia de erbB promueve la proliferación, invasión, metástasis, angiogénesis, y supervivencia de células tumorales, y se ha descrito en muchos cánceres humanos, incluyendo aquellos del pulmón, cabeza y cuello y mama.

Por lo tanto, la familia de erbB representa una diana lógica para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, y ahora existen clínicamente un número de agentes dirigidos contra EGFR o erbB2, incluyendo gefitinib (IRESSA™), erlotinib (TARCEVA™) y lapatinib (TYKERB™, TYVERB™). En *New England Journal of Medicine* (2008) Vol. 358, 1160–74 y *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2004) Vol. 319, 1–11 se proporcionan repases detallados de la señalización de los receptores de erbB y su implicación en la tumorigénesis.

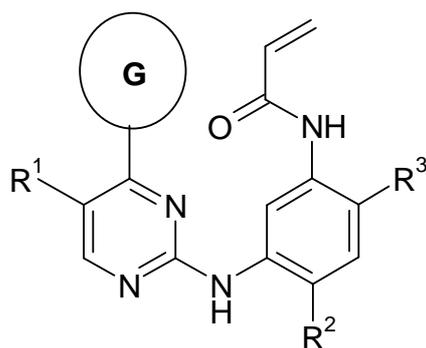
En 2004 se dio a conocer (*Science* Vol. 304, 1497–500 y *New England Journal of Medicine* [2004] Vol. 350, 2129–39) que las mutaciones activantes en EGFR se correlacionan con la respuesta a terapia con gefitinib en cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). Las mutaciones activantes en EGFR más habituales, L858R y delE746_A750, dan como resultado un incremento en la afinidad por inhibidores de tirosina cinasas de pequeñas moléculas tales como gefitinib y erlotinib, y una disminución en la afinidad por trifosfato de adenosina (ATP), con relación a EGFR de tipo salvaje (WT). Finalmente, la resistencia adquirida a la terapia con gefitinib o erlotinib surge, por ejemplo, mediante mutación del resto guardabarrera T790M, que es detectado supuestamente en 50% de pacientes clínicamente resistentes. No se cree que esta mutación impida estéricamente la unión de gefitinib o erlotinib a EGFR, sino que simplemente altera la afinidad por ATP hasta niveles comparables a WT EGFR.

A la vista de la importancia de esta mutación en la resistencia a terapias existentes contra EGFR, se cree que los agentes que puedan inhibir EGFR que posea la mutación guardabarrera pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de cáncer.

Existe la necesidad de compuestos que puedan mostrar perfiles de potencia favorables frente a WT EGFR contra formas mutantes activantes de EGFR (por ejemplo el mutante de EGFR L858R, o el mutante delE746_A750 o el mutante de EGFR de la supresión Exon19) y/o formas mutantes resistentes de EGFR (por ejemplo el mutante de EGFR T790M), y/o selectividad con respecto a otros receptores enzimáticos que pueda hacer a los compuestos especialmente prometedores para el desarrollo como agentes terapéuticos. A este respecto, existe la necesidad de compuestos que muestren una mayor inhibición de ciertas formas mutantes activantes o de resistencia de EGFR mientras que al mismo tiempo muestren una inhibición relativamente baja de WT EGFR. Es de esperar que tales compuestos sean más adecuados como agentes terapéuticos, particularmente para el tratamiento de cáncer, debido a la reducción de la toxicología asociada con la inhibición de WT EGFR. Tales toxicologías se manifiestan de forma conocida en el hombre como pruritos de la piel y/o diarrea. Se ha encontrado sorprendentemente que uno o más compuestos de 2-(2,4,5-anilino sustituido)pirimidina tienen una potencia elevada frente a varias formas mutantes de EGFR, mientras que al mismo tiempo muestran inhibición relativamente baja de WT EGFR.

El compuesto o compuestos de la invención también pueden mostrar propiedades físicas ventajosas (por ejemplo, mayor solubilidad acuosa, mayor permeabilidad, y/o menor unión a proteínas plasmáticas) y/o perfiles favorables de toxicidad (por ejemplo una factibilidad de bloqueo disminuido de hERG) y/o perfiles metabólicos favorables en comparación con otros inhibidores de EGFR/mutantes de EGFR. Por lo tanto, tal compuesto o compuestos pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de estados mórbidos en los que están implicados EGFR y/o mutaciones activantes de EGFR y/o mutaciones de resistencia de EGFR, por ejemplo en el tratamiento de cáncer.

En el primer aspecto se describe un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en la que:

5 **G** se selecciona de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo;

R¹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y ciano;

R² se selecciona de metoxi y metilo; y

10 **R**³ se selecciona de (3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3*S*)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, [2-(dimetilamino)etil]-(metil)amino, [2-(metilamino)etil](metil)amino, 5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]oct-2-ilo, (3*aR*,6*aR*)-5-metilhexa-hidro-pirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 4-metilpiperizin-1-ilo, 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, metil[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino, metil[2-(morfolín-4-il)etil]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 4-[(2*S*)-2-aminopropanoil]piperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos. Por ejemplo, una sal de adición de ácidos se puede formar usando un ácido inorgánico u orgánico. Una sal de adición de ácidos se puede formar usando un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición de ácidos se puede formar usando un ácido orgánico seleccionado de ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico.

20

En una realización se proporciona la sal mesilato de *N*-(2-(2-dimetilamino-etil-metilamino)-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)-prop-2-enamida.

25 Se entenderá que el compuesto de Fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas solvatadas o en formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada. Se entenderá que la presente invención engloba todas las citadas formas solvatadas y no solvatadas.

30 El compuesto de Fórmula (I) se puede administrar en forma de un profármaco, que se rompe en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la Fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I). Los ésteres hidrolizables *in vivo* se pueden formar mediante esterificación del grupo hidroxilo en el compuesto de Fórmula (I). En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véanse:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

35 b) A Textbook of Drug Design y Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

40 Los compuestos de Fórmula (I) que inhiben una o más mutaciones activantes o de resistencia de EGFR, por ejemplo el mutante activante L858R, el mutante activante de EGFR de la supresión Exon19 y el mutante de resistencia T790M. Ventajosamente, tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer en un paciente que ha desarrollado

o tiene riesgo de desarrollar un nivel de resistencia a una terapia existente basada en un inhibidor de EGFR.

Los compuestos de Fórmula (I) que muestran una mayor inhibición de formas mutantes activantes o de resistencia que EGFR que de WT EGFR. Se puede esperar que tales compuestos sean más adecuados como agentes terapéuticos, particularmente para el tratamiento de cáncer, debido a la reducción de toxicología asociada con la inhibición de WT EGFR. Tales toxicologías se sabe que se manifiestan por sí mismas en el hombre como pruritos de la piel y/o diarrea.

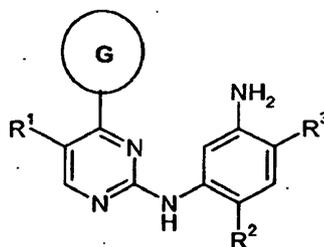
La invención se refiere a *N*-(2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-5-[[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-4-metoxifenil)prop-2-enamida.

En una realización se proporciona *N*-(2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-5-[[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-4-metoxifenil)prop-2-enamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización se proporciona *N*-(4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-[metil-(2-metilaminoetil)amino]fenil)prop-2-enamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización se proporciona *N*-(4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-[metil-(2-metilaminoetil)amino]fenil)prop-2-enamida.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal del mismo (donde **G**, **R¹**, **R²** y **R³** son como se definen en la presente) con un derivado de ácido acrílico activado (p. ej., cloruro de acrolilo o un éster activado correspondiente), en un disolvente tal como CH₂Cl₂, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida.

Se describe un compuesto de Fórmula (II) (tal y como se ha mostrado anteriormente) donde:

G se selecciona de 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo;

R¹ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo y ciano;

R² es metoxi; y

R³ se selecciona de (3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3*S*)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, [2-(dimetilamino)etil]-(metil)amino, 5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]oct-2-ilo, (3*aR*,6*aR*)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 4-metilpiperizin-1-ilo, 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, metil[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino, metil[2-(morfolín-4-il)etil]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)aminopropanoil]piperazin-1-ilo;

o una sal del mismo.

En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (II) (tal y como se ha mostrado anteriormente) donde:

G se selecciona de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo;

R¹ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo y ciano;

R² es metoxi; y

R³ se selecciona de (3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3*S*)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, [2-(dimetilamino)etil]-(metil)amino, 5-metil-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-ilo, (3*aR*,6*aR*)-5-metilhexa-hidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 4-metilpiperizin-1-ilo, 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, metil[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino, metil[2-(morfolín-4-il)etil]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-propanoil]piperazin-1-ilo;

o una sal del mismo;

En una realización adicional se proporciona un compuesto de Fórmula (II) (tal y como se ha mostrado anteriormente) donde:

G se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo;

5 **R**¹ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo y ciano;

R² es metoxi; y

10 **R**³ se selecciona de (3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3*S*)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, [2-(dimetilamino)etil]-(metil)amino, [2-(metilamino)etil](metil)amino, 5-metil-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-ilo, (3*aR*,6*aR*)-5-metilhexa-hidro-pirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 4-metilpiperizin-1-ilo, 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, metil[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino, metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 4-[(2*S*)-2-aminopropanoil]piperazin-1-ilo;

o una sal del mismo.

En realizaciones adicionales se proporciona cualquiera de los compuestos intermedios (nombrados más adelante en la sección experimental de la presente en su forma de base libre).

15 Por lo tanto, a continuación se presentan solamente algunos Ejemplos de las realizaciones mencionadas anteriormente:

En una realización se proporciona un **Intermedio 100** o una sal del mismo.

Por lo tanto, en este caso, se proporciona *N*¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina o una sal de la misma.

20 En una realización se proporciona *N*¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina.

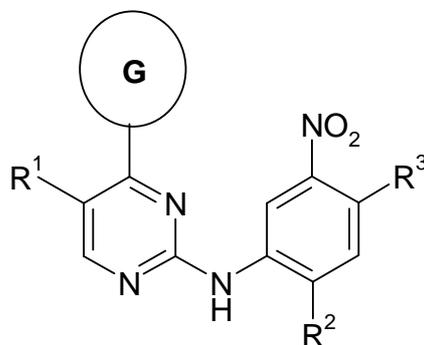
En una realización se proporciona el **Intermedio 168** o una sal del mismo.

Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*¹-(2-dimetilaminoetil)-*N*⁴-[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-5-metoxi-*N*¹-metilbenceno-1,2,4-triamina o una sal de la misma.

25 En una realización se proporciona *N*¹-(2-dimetilaminoetil)-*N*⁴-[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-5-metoxi-*N*¹-metilbenceno-1,2,4-triamina.

Los compuestos aminos de Fórmula (II) se pueden preparar mediante reducción de los nitrocompuestos correspondientes. Cuando **G** es indol-3-ilo, entonces el átomo de nitrógeno del grupo indol se puede proteger mediante un grupo protector de nitrógeno adecuado, por ejemplo un grupo protector fenilsulfonílico. Para ejemplos de grupos protectores, incluyendo grupos protectores adecuados para proteger átomos de nitrógeno (así como los medios para la formación y desprotección eventual), véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Por lo tanto, en un aspecto adicional se describe un compuesto de Fórmula (III):



(III)

35 en la que:

G se selecciona de 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo, un 1-(*N*-grupo protector)-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo;

R¹ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo y ciano;

R^2 es metoxi; y

5 R^3 se selecciona de (3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3*S*)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, [2-(dimetilamino)etil]-(metil)amino, 5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]oct-2-ilo, (3*aR*,6*aR*)-5-metilhexa-hidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 4-metilpiperizin-1-ilo, 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperazin-1-ilo, metil[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino, metil[2-(morfolín-4-il)etil]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-propanoil]piperazin-1-ilo;

o una sal del mismo.

Un ejemplo del '*N*-grupo protector' dentro de un '*N*-(*N*-grupo protector)-indol-3-ilo' es un grupo fenilsulfonilo.

En una realización se proporciona el **Intermedio 101** o una sal del mismo.

10 Por lo tanto, en este caso, se proporciona *N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-3-nitrobenceno-1,4-diamina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-5-nitrobenceno-1,4-diamina.

En una realización se proporciona el **Intermedio 169** o una sal del mismo.

15 Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*'-(2-dimetilaminoetil)-*N*'-[4-(1-*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-2-metoxi-*N*'-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*'-(2-dimetilaminoetil)-*N*'-[4-(1-*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-2-metoxi-*N*'-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina.

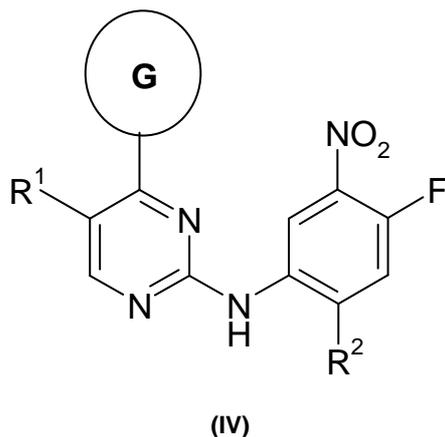
En una realización se proporciona el **Intermedio 175** o una sal del mismo.

20 Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-3-nitro-benceno-1,4-diamina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-3-nitro-benceno-1,4-diamina.

25 Algunos compuestos de Fórmula (III) tienen el grupo R^3 unido al anillo fenilo de Fórmula (III) vía un átomo de nitrógeno del grupo R^3 : Estos compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar la amina apropiada con el fluorocompuesto apropiado.

Por lo tanto, en un aspecto adicional se describe un compuesto de Fórmula (IV):



30 en la que:

G se selecciona de 1-*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1-*H*-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilo;

R^1 se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo y ciano; y

R^2 es metoxi;

o una sal del mismo.

35 En una realización se proporciona el **Intermedio 68** o una sal del mismo.

Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina.

En una realización se proporciona el **Intermedio 129** o una sal del mismo.

5 Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina.

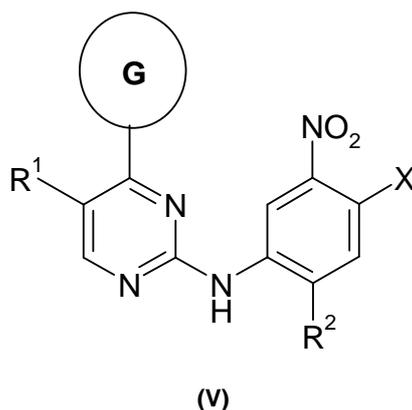
En una realización se proporciona el **Intermedio 176** o una sal del mismo.

10 Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina.

Algunos compuestos de Fórmula (III) tienen el grupo R^3 unido al anillo fenilo de Fórmula (III) vía un átomo de carbono del grupo R^3 . Estos compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto organoborado apropiado (por ejemplo un compuesto de éster de borato) con el compuesto de bromuro de arilo o cloruro de arilo apropiado. Por ejemplo, el compuesto organoborado puede ser (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- R^3 .

Por lo tanto, en un aspecto adicional se describe un compuesto de Fórmula (V):



en la que:

20 **X** es bromo o cloro;

G se selecciona de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo y pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo;

R¹ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo y ciano; y

R² es metoxi;

25 o una sal del mismo.

En una realización para el compuesto de Fórmula (V), **X** es bromo.

En una realización para el compuesto de Fórmula (V), **X** es cloro.

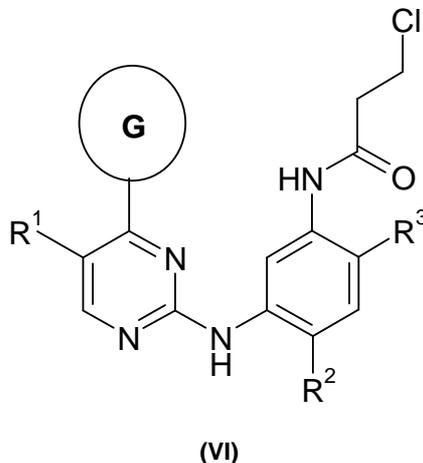
En una realización, se proporciona el **Intermedio 145**.

30 Por lo tanto, en este caso se proporciona *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina o una sal de la misma.

En una realización se proporciona *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina.

Convenientemente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por reacción de un compuesto de Fórmula (II) con cloruro de 3-cloropropanoilo en presencia de una base (por ejemplo, una base de tipo carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona. De este modo se forma un compuesto intermedio de Fórmula (VI), el cual se puede aislar como un sólido (en forma de base libre o como

una sal), o se puede mantener en solución y tratar con una base (por ejemplo, un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, NaOH) para convertir el compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto correspondiente de Fórmula (I). Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (VI) y sus sales son intermedios químicos útiles en la formación de los compuestos de Fórmula (I). Por lo tanto, en un aspecto adicional se describe un compuesto de Fórmula (VI):



o una sal del mismo, en la que **G**, **R¹**, **R²** y **R³** son como se definen aquí.

En una realización adicional se proporciona el **Intermedio 174** o una sal del mismo.

Por lo tanto, en este caso se proporciona 3-cloro-*N*-[2-[2-dimetilaminoetil-(metil)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-propanamida o una sal de la misma.

En una realización se proporciona 3-cloro-*N*-[2-[2-dimetilaminoetil-(metil)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-propanamida.

Otros intermedios son útiles en la preparación de algunos compuestos de Fórmula (I). Por lo tanto, por ejemplo, en una realización se proporciona el **Intermedio 170** o una sal del mismo. En una realización adicional se proporciona el **Intermedio 171** o una sal del mismo. En una realización adicional se proporciona el **Intermedio 172** o una sal del mismo. En una realización se proporciona el **Intermedio 144** o una sal del mismo.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, tabletas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflamiento (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular, o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

El compuesto de la reivindicación 1 normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el intervalo 5-5000 mg/m² de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,1-100 mg/kg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. La dosis diaria necesariamente se variará dependiendo del hospedante tratado, de la vía particular de administración, y de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando. En consecuencia, el médico que trate cualquier paciente particular puede determinar la dosificación óptima.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", excepto que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deberían de interpretar en consecuencia.

Como se usa aquí, el término "tratamiento" pretende tener su significado normal cotidiano de manejo de una enfermedad a fin de aliviar total o parcialmente uno, algún o todos sus síntomas, o para corregir o compensar la

patología subyacente.

5 Como se usa aquí, el término "profilaxis" está destinado a tener su significado normal cotidiano, e incluye profilaxis primaria para evitar el desarrollo de la enfermedad y profilaxis secundaria mediante la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente se protege temporal o permanentemente frente a la exacerbación o empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

10 Como resultado de su actividad inhibidora frente al mutante de EGFR L858R, el mutante de EGFR T790M y el mutante activante de la supresión Exon19, se espera que el compuesto de la reivindicación 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables, sean útiles en el tratamiento de enfermedades o estados médicos mediados solos o en parte por actividad mutante de EGFR, por ejemplo cáncer. Los tipos de cánceres que pueden ser susceptibles al tratamiento usando el compuesto de la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma no de Hodkings, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer de tiroides, cáncer del conducto biliar, cáncer endometrial, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásico, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma.

15 Se prevé que, para los métodos de tratamiento de cáncer mencionados aquí, el compuesto de la reivindicación 1 se administrará a un mamífero, más particularmente a un ser humano. De forma similar, para los usos del compuesto de la reivindicación 1 para el tratamiento de cáncer mencionado aquí, se prevé que el compuesto de la reivindicación 1 se administrará a un mamífero, más particularmente a un ser humano.

20 Según otro aspecto de la invención, se proporciona por lo tanto el compuesto de la reivindicación 1 como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

25 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto de la reivindicación 1 como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada a través del mutante de EGFR L585R y/o el mutante de EGFR T790M y/o el mutante activante de la supresión Exon19. En una realización de la invención, dicha enfermedad mediada a través del mutante de EGFR L585R y/o el mutante de EGFR T790M y/o el mutante activante de la supresión Exon19 es cáncer.

30 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso del compuesto de la reivindicación 1 como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el mutante de EGFR L858R y/o el mutante de EGFR T790M y/o el mutante activante de la supresión Exon19. En una realización de la invención, dicha enfermedad mediada por el mutante de EGFR L858R y/o el mutante de EGFR T790M y/o el mutante activante de la supresión Exon19 es cáncer.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso del compuesto de la reivindicación 1 como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

35 En cualquiera de los aspectos o realizaciones mencionados aquí en los que se mencione el cáncer en un sentido general, dicho cáncer se puede seleccionar de cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma no de Hodkings, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer de tiroides, cáncer del conducto biliar, cáncer endometrial, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásico, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma.

40 En cualquier aspecto o realización de la invención en el que se menciona cáncer en un sentido general, se pueden aplicar las siguientes realizaciones:

En una realización, el cáncer es cáncer ovárico.

En una realización, el cáncer es cáncer de cuello uterino.

45 En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

En una realización, el cáncer es cáncer de mama.

En una realización, el cáncer es cáncer pancreático.

En una realización, el cáncer es glioma.

En una realización, el cáncer es glioblastoma.

50 En una realización, el cáncer es melanoma.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

- En una realización, el cáncer es leucemia.
- En una realización, el cáncer es linfoma.
- En una realización, el cáncer es linfoma no de Hodgkins.
- En una realización, el cáncer es cáncer gástrico.
- 5 En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón.
- En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.
- En una realización, el cáncer es cáncer hepatocelular.
- En una realización, el cáncer es cáncer gástrico.
- En una realización, el cáncer es tumor estromático gastrointestinal (GIST).
- 10 En una realización, el cáncer es cáncer de tiroides.
- En una realización, el cáncer es cáncer del conducto biliar.
- En una realización, el cáncer es cáncer endometrial.
- En una realización, el cáncer es cáncer renal.
- En una realización, el cáncer es linfoma de células grandes anaplásico.
- 15 En una realización, el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML).
- En una realización, el cáncer es mieloma múltiple.
- En una realización, el cáncer es melanoma.
- En una realización, el cáncer es mesotelioma.
- 20 El tratamiento contra el cáncer descrito aquí anteriormente se puede aplicar como una terapia individual o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia o inmunoterapia. Tal quimioterapia se podría administrar concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o separadamente al tratamiento con el compuesto de la invención, y puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:
- 25 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo *cis*-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de polioquinas); e inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- 30 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;
- 35 (iii) agentes contra la invasión [por ejemplo inhibidores de la familia de c-Src cinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina [AZD0530; (saracatinib); documento WO01/94341], *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno urocinasa o anticuerpos para heparanasa];
- 40 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, y el anticuerpo anti-erbB1 Cetuximab [Erbix, C225]), y cualesquiera anticuerpos contra el factor de crecimiento o el receptor del factor de crecimiento descritos por Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp. 11-29); tales inhibidores también incluyen
- 45

inhibidores de tirosina cinasas, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina cinasas de la familia del EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033));
 5 inhibidores de erbB2 tirosina cinasas tales como lapatinib; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil transferasas, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través
 10 de MEK y/o AKT cinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl cinasas, inhibidores de PI3 cinasas, inhibidores de Plt3 cinasas, inhibidores de cinasas del receptor del IGF (factor de crecimiento similar a insulina) CSF-1R; inhibidores de aurora cinasas (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas, tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™), y por ejemplo un inhibidor de tirosina cinasas del receptor de VEGF, tales como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en los documentos WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 y WO98/13354, y compuestos que funcionan
 15 mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha v\beta 3$ de integrina, y angiostatina)];

(vi) agentes que dañan la vasculatura, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en los documentos WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo las que van dirigidas contra las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 or BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco y enzima dirigida por genes), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de
 30 resistencia a múltiples fármacos; y

(x) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan estirpes celulares tumorales transfectadas con citocinas, y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos, enfoques para disminuir la función de las células inmunosupresoras tales como células T reguladoras, células supresoras derivadas de mieloides, o células dendríticas que expresanIDO (indolamina 2,3,-desoxigenasa), y enfoques que usan vacunas contra el cáncer que consisten en proteínas o péptidos derivados de antígenos asociados a tumores, tales como NY-ESO-1, MAGE-3, WT1 o Her2/neu.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende el compuesto de la reivindicación 1 como se define aquí anteriormente, y una sustancia antitumoral adicional, como se define aquí anteriormente, para el tratamiento conjunto de cáncer.

En tal aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, y una sustancia antitumoral
 45 adicional, como se define aquí anteriormente, para el tratamiento conjunto de cáncer.

En la presente, cuando se utiliza la expresión "tratamiento conjunto" en referencia a un tratamiento combinado, se debe sobreentender que esto se puede referir a la administración simultánea, por separado o secuencial. Las referencias a la "administración conjunta" se deben interpretar de manera similar. En un aspecto de la invención, el "tratamiento conjunto" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención el "tratamiento conjunto" se refiere a la administración por separado. En un aspecto adicional de la invención, el "tratamiento conjunto" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o por separado, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el beneficio del efecto surgido a partir del uso de la combinación. Por lo tanto, en una realización el tratamiento secuencial conlleva la administración de cada componente de la combinación dentro de un periodo de 11 días. En otra realización, este periodo es de 10 días. En otra realización, este periodo es de 9 días. En otra realización, este periodo es de 8 días. En otra realización, este periodo es de 7 días. En otra realización, este periodo está dentro de los 6 días. En otra realización, este periodo está dentro de los 5 días. En otra realización, este periodo está dentro de los 4 días. En otra realización, este periodo está dentro de los 3 días. En otra realización, este periodo está dentro de los 2 días. En otra realización, este periodo está dentro de las 24 horas. En

otra realización, este periodo está dentro de las 12 horas.

Por lo tanto, en una realización de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente, y una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.

- 5 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define la presente, y una sustancia antitumoral adicional para su uso en el tratamiento simultáneo, por separado o secuencial del cáncer.

10 En la formulación de composiciones farmacéuticas, es importante que la sustancia farmacéutica se encuentre en una forma en la que se pueda manipular y procesar de manera conveniente. Esto es importante, no solo desde el punto de vista de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas (p. ej., formas farmacéuticas orales tales como comprimidos) que comprendan el compuesto activo.

15 Las diferentes propiedades físicas de unas formas cristalinas respecto a otras y respecto al estado no cristalino pueden influenciar de forma marcada el procesamiento químico y farmacéutico de un compuesto, particularmente cuando el compuesto se prepara o utiliza en una escala industrial.

Además, en la fabricación de composiciones farmacéuticas orales, es importante proporcionar un perfil de concentración de fármaco en plasma fiable y reproducible tras la administración al paciente. La variabilidad interpaciente en el perfil de absorción de un fármaco en el estómago, intestino o corriente sanguínea puede afectar a la seguridad y eficacia del fármaco.

20 La estabilidad química, estabilidad en estado sólido y "periodo de validez" de los principios activos también son factores muy importantes. La sustancia farmacéutica y las composiciones que la contienen, deberían poder ser almacenadas de forma eficaz durante periodos de tiempo considerables, sin exhibir ningún cambio significativo en las características fisicoquímicas del componente activo (p. ej., su composición química, densidad, higroscopia y solubilidad).

25 Es más, también es importante poder proporcionar un fármaco en una forma con la mayor pureza química que sea posible.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas a este respecto. Por ejemplo, tales materiales suelen ser difíciles de manipular y formular, proporcionan una solubilidad inestable, y suelen ser inestables y químicamente impuros.

Un experto apreciará que, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma cristalina estable, se pueden superar los problemas anteriores.

30 Por lo tanto, en la fabricación de composiciones farmacéuticas comercialmente viable y farmacéuticamente aceptables, es importante, siempre que sea posible, proporcionar el fármaco en una forma cristalina y estable.

Sin embargo, cabe destacar, que este objetivo no se puede conseguir siempre. De hecho, normalmente, no es posible predecir, a partir únicamente de la estructura molecular, cómo será el comportamiento de cristalización de un compuesto, ya sea como tal o en forma de una sal. Esto solo se puede determinar de forma empírica.

35 En un aspecto adicional de la invención, se pueden preparar ciertos compuestos y sales de estos en formas cristalinas. Estas formas cristalinas se pueden caracterizar por ser una forma polimórfica particular. Cuando se indica que la presente invención se refiere a una forma cristalina, el grado de cristalinidad es convenientemente superior a aproximadamente un 60%, más convenientemente superior a aproximadamente un 80%, preferentemente superior a aproximadamente un 90% y más preferentemente superior a aproximadamente un 95%. Se prefiere que el grado de cristalinidad sea superior a aproximadamente un 98%.

45 Las formas sólidas específicas descritas aquí proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo que se muestran en las Figuras y tienen los diversos valores de 2-theta que se muestran en las Tablas incluidas aquí. Se sobreentenderá que los valores de 2-theta de un patrón de difracción de rayos X pueden variar ligeramente de un instrumento a otro o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores indicados no se deben interpretar como absolutos.

50 Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X con uno o más errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tal como el equipo o instrumento utilizado). En particular, en general, se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida. Por lo tanto, se debe sobreentender que las formas sólidas de la presente invención no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo que son idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo que se muestran en las Figuras, y cualesquiera cristales que proporcionen patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idénticos a los que se muestran en las Figuras quedan contemplados por el alcance de la presente invención. Un experto en la técnica de difracción de rayos X en polvo será capaz de juzgar la identidad sustancial entre patrones de difracción de rayos X en polvo.

Los expertos en la técnica de difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada por, por ejemplo, granos con un tamaño superior a 30 μm y relaciones entre dimensiones no unitarias, que pueden afectar al análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la que se coloque la muestra en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planicidad de la muestra también puede ejercer un pequeño efecto. Por ende, los datos de los patrones de difracción presentados no se deben interpretar como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Generalmente, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es de aproximadamente más o menos $0,2^\circ$ 2-theta, y tal grado de error de medida se debería tener en cuenta cuando se consideren los patrones de difracción de rayos X en polvo de las Figuras y cuando se lean los datos contenidos en las Tablas incluidas aquí. Además, se debe sobreentender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de las muestras (orientación preferida).

En esta memoria descriptiva, *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)prop-2-enamida se denomina "**Compuesto X**". El **Compuesto X** producido inicialmente resultó ser un sólido amorfo. Posteriormente, se han producido diversas formas polimórficas cristalinas útiles utilizando las condiciones descritas más adelante en la sección experimental de la presente. En todas las realizaciones referentes a formas sólidas nombradas aquí, los picos de los patrones de difracción de rayos X se miden utilizando radiación CuKa.

Forma polimórfica A del Compuesto X

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuKa: 7,8 y 21,8.

La forma polimórfica A del **Compuesto X** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1.

Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 7,8 (100%), 21,8 (73,4%), 13,3 (59,4%), 6,6 (49,5%), 23,9 (40,5%), 9,6 (38,1%), 14,5 (35,3%), 15,6 (33,2%), 22,7 (31,2%) y 19,1 (29,8%).

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,8^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 21,8^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,8^\circ$ y $21,8^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7$ y $19,1^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 7,8^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 21,8^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 7,8^\circ$ y $21,8^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7$ y $19,1^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta.

Forma polimórfica B del Compuesto X

En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando

radiación CuK α : 9,3 y 23,4.

La forma polimórfica B del **Compuesto X** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 3.

5 Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 9,3 (100%), 23,4 (75,0%), 10,5 (63,6%), 17,7 (54,3%), 21,0 (48,1%), 16,1 (46,4%), 26,1 (44,2%), 18,6 (41,8%), 26,7 (32,2%) y 20,6 (30,9%).

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 9,3°.

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 23,4°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente 2-theta = 9,3° y 23,4°.

15 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 9,3, 23,4, 10,5, 17,7, 21,0, 16,1, 26,1, 18,6, 26,7 y 20,6°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 3.

20 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a 2-theta = 9,3° más o menos 0,2° 2-theta.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a 2-theta = 23,4° más o menos 0,2° 2-theta.

25 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a 2-theta = 9,3° y 23,4°, donde dichos valores pueden ser más o menos 0,2° 2-theta.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a 2-theta = 9,3, 23,4, 10,5, 17,7, 21,0, 16,1, 26,1, 18,6, 26,7 y 20,6°, donde dichos valores pueden ser más o menos 0,2° 2-theta.

Forma polimórfica C del Compuesto X

30 En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos unos de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuK α : 6,0 y 11,3.

La Forma polimórfica C del **Compuesto X** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 5.

35 Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 6,0 (100%), 11,3 (58,2%), 7,5 (40,5%), 10,3 (21,9%), 12,0 (20,1%), 24,9 (19,4%), 13,0 (16,9%), 14,5 (13,5%), 16,5 (13,5%) y 18,3 (11,8%).

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 6,0°.

40 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 11,3°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente 2-theta = 6,0° y 11,3°.

45 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 6,0, 11,3, 7,5, 10,3, 12,0, 24,9, 13,0, 14,5, 16,5 y 18,3°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 5.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 6,0^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 11,3^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

- 5 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 6,0^\circ$ y $11,3^\circ$ donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

- 10 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica C del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 6,0, 11,3, 7,5, 10,3, 12,0, 24,9, 13,0, 14,5, 16,5$ y $18,3^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

Forma polimórfica D del Compuesto X

En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma D del **Compuesto X** que se cree que es una forma cristalina monohidratada. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuK α : 9,3 y 10,5.

- 15 La Forma polimórfica D del **Compuesto X** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 7.

Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 9,3 (100%), 10,5 (90,6%), 16,1 (75,8%), 26,1 (75,2%), 21,0 (70,9%), 20,6 (56,9%), 16,8 (56,5%), 17,7 (53,3%), 14,7 (41,3%) y 9,7 (38,3%).

- 20 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,3^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 10,5^\circ$.

- 25 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ y $10,5^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,3, 10,5, 16,1, 26,1, 21,0, 20,6, 16,8, 17,7, 14,7$ y $9,7^\circ$.

- 30 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X que se muestra en la Figura 7.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

- 35 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 10,5^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ y $10,5^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

- 40 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 9,3, 10,5, 16,1, 26,1, 21,0, 20,6, 16,8, 17,7, 14,7$ y $9,7^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

Forma polimórfica E del Compuesto X

- 45 En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X** que se cree que es una forma hidratada con estequiometría 1,25 del **Compuesto X**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar porque proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuK α : 9,2 y 22,9.

La forma polimórfica E del **Compuesto X** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 10.

Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 9,2 (100%), 22,9 (84,0%), 14,6 (80,3%), 12,7 (77,8%), 16,5 (66,4%), 26,9 (60,3%), 9,7 (95,6%), 14,0 (52,3%), 10,4 (49,9%)

y 19,5 (48,3%).

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,2^\circ$.

5 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 22,9^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,2^\circ$ y $22,9^\circ$.

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,2, 22,9, 14,6, 12,7, 16,5, 26,9, 9,7, 14,0, 10,4$ y $19,5^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 10.

15 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 9,2^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 22,9^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

20 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 9,2^\circ$ y $22,9^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 9,2, 22,9, 14,6, 12,7, 16,5, 26,9, 9,7, 14,0, 10,4$ y $19,5^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

Forma polimórfica F del Compuesto X

25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X** que se cree que es una forma hidratada con estequiometría 0,25 del **Compuesto X**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuK α : 18,7 y 8,9.

La Forma polimórfica F del **Compuesto X** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 13.

30 Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 18,7 (100%), 8,9 (87,7%), 15,1 (80,3%), 25,4 (74,6%), 14,5 (72,3%), 22,9 (69,6%), 9,9 (51,1%), 28,2 (42,0%), 8,2 (24,2%) y 11,9 (22,3%).

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 18,7^\circ$.

35 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 8,9^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 18,7^\circ$ y $8,9^\circ$.

40 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5, 22,9, 9,9, 28,2, 8,2$ y $11,9^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 13.

45 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 18,7^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 8,9^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de

difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 18,7^\circ$ y $8,9^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

- 5 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5, 22,9, 9,9, 28,2, 8,2$ y $11,9^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Forma polimórfica K del Compuesto X

En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKa: $8,4$ y $9,7$.

- 10 La Forma polimórfica F del **Compuesto X** se caracteriza por que proporciona un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la Figura 16.

Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son $8,4$ (100%), $9,7$ (37,7%), $12,2$ (32,4%), $15,1$ (25,2%), $24,7$ (20,7%), $9,0$ (16,8%), $21,9$ (13,9%), $19,5$ (13,9%), $24,2$ (13,8%) y $18,3$ (11,8%).

- 15 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 8,4^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 9,7^\circ$.

- 20 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 8,4^\circ$ y $9,7^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2$ y $18,3^\circ$.

- 25 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 16.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 8,4^\circ$ más o menos $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 9,7^\circ$ más o menos $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

- 30 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 8,4^\circ$ y $9,7^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica K del **Compuesto X**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2$ y $18,3^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

- 35 En esta memoria descriptiva la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)prop-2-enamida se denomina "**Sal mesilato Y**".

Forma polimórfica A de la Sal mesilato Y

- 40 En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuKa: $5,6$ y $6,5$.

La Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la Figura 18.

- 45 Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son $5,6$ (100%), $6,5$ (66,7%), $10,2$ (97,2%), $21,0$ (96,2%), $13,5$ (91,7%), $22,7$ (89,6%), $19,3$ (80,6%), $27,3$ (75,7%), $15,7$ (71,2%) y $19,9$ (66,7%).

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 5,6^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón

de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 6,5^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 5,6^\circ$ y $6,5^\circ$.

5 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7$ y $19,9^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 18.

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 5,6^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 6,5^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

15 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 5,6^\circ$ y $6,5^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7$ y $19,9^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

20 **Forma polimórfica B de la Sal mesilato Y**

En un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**. Esta forma polimórfica se puede caracterizar por que proporciona al menos uno de los siguientes valores de 2θ medidos utilizando radiación CuK α : 7,2 y 8,6.

25 La Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y** se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la Figura 20.

Diez picos de la difracción de rayos X en polvo para esta forma polimórfica [Ángulo 2-theta (2θ), Intensidad (%)] son 7,2 (50,2%), 8,6 (55,2%), 15,3 (100%), 10,4 (92,6%), 25,7 (74,0%), 26,1 (63,9%), 16,4 (55,2%), 9,5 (47,5%), 22,1 (46,9%) y 18,8 (47,7%).

30 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,2^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 8,6^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,2^\circ$ y $8,6^\circ$.

35 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1$ y $18,8^\circ$.

40 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 20

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 7,2^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 8,6^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

45 De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 7,2^\circ$ y $8,6^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se proporciona la Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1$ y

18,8°, donde dichos valores pueden ser más o menos 0,2° 2-theta.

Lista de las figuras

Todas las figuras se refieren a formas sólidas del compuesto: *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)prop-2-enamida ("**Compuesto X**") o su sal mesilato donde se indique ("**Sal mesilato Y**").

- 5
- Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo - Forma A
 - Figura 2: Termograma de CDB - Forma A
 - Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo - Forma B
 - Figura 4: Termograma de CDB - Forma B
 - Figura 5: Patrón de difracción de rayos X en polvo- Forma C
 - Figura 6: Termograma de CDB- Forma C
 - Figura 7: Patrón de difracción de rayos X en polvo - Forma D (Monohidratada)
 - Figura 8: Termograma de CDB - Forma D monohidratada
 - Figura 9: Termograma de ATG - Forma D monohidratada
 - Figura 10: Patrón de difracción de rayos X en polvo- Forma E (Forma hidratada)
 - Figura 11: Termograma de CDB - Forma E (Forma hidratada)
 - Figura 12: Termograma de ATG - Forma E (Forma hidratada)
 - Figura 13: Difracción de rayos X en polvo - Forma F (Forma hidratada)
 - Figura 14: Termograma de CDB - Forma F (Forma hidratada)
 - Figura 15: Termograma de ATG - Forma F (Forma hidratada)
 - Figura 16: Patrón de difracción de rayos X en polvo - Forma K
 - Figura 17: Termograma de CDB - Forma K
 - Figura 18: Patrón de difracción de rayos X en polvo – Forma A de la sal mesilato

 - Figura 19: Termograma de CDB – Forma A de la sal mesilato
 - Figura 20: Patrón de difracción de rayos X en polvo - Forma B de la sal mesilato

 - Figura 21: Termograma de CDB – Forma B de la sal mesilato

La presente invención se refiere únicamente a compuestos abarcados por el conjunto de reivindicaciones actual. El resto de estructuras son ejemplos de referencia.

Síntesis química y procedimientos de ensayos biológicos

- 10 Se pueden usar las siguientes abreviaturas: Abreviaturas: THF = tetrahidrofurano; DIPEA = diisopropiletilamina; sat. = disolución acuosa saturada; FCC = cromatografía en columna ultrarrápida usando sílice; TFA = ácido trifluoroacético; r.t. = temperatura ambiente; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; DMA = *N,N*-dimetilacetamida; EtOAc = acetato de etilo; h = hora(s); RMN protónica: (RMN ¹H) se determinó usando dimetilsulfóxido deuterado a 400 ó 500 MHz a alrededor de 20-30°C, excepto que se señale de otro modo. Se usan abreviaturas estándar de RMN, (s = singlete; d = doblete; dd = doblete de dobletes; t = triplete; q = cuartete; p = pentete; m = multiplete; br = ancho; etc.).
- 15 Cuando se menciona hierro como reactivo, fue polvo de hierro, malla 325 y reducido con hidrógeno. Los valores de los ensayos dados (µM) para un Ejemplo dado son valores de IC₅₀. La difracción de rayos X en polvo (DRXP) se llevó a

cabo utilizando un instrumento Bruker D4. El difractograma de rayos X en polvo se determinó colocando la muestra del material cristalino en un soporte para obleas de silicio monocristalino (SMC) Bruker y esparciendo la muestra para formar una capa delgada con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se rotó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de cobre de foco fino y largo que operaba a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1,5418 angstroms (radicación CuKa). La Fuente de rayos X colimados se hizo pasar a través de un conjunto de rendijas de divergencia variable automáticas a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de 5,89 mm y una rendija de detector de 9,55 mm. La muestra se expuso durante 0,03 segundos por incremento de 2-theta de 0,00570° (modo de barrido continuo) a lo largo del rango de 2 grados a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de análisis fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumentos estaba equipado con un detector sensible a la posición (Lynxeye). El control y la adquisición de datos se realizaron con una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4,0 que operaba con el software Diffrac+. La calorimetría diferencial de barrido (CDB) se llevó a cabo utilizando un calorímetro diferencial de barrido r.t. Instruments Q1000. Normalmente menos de 5 mg del material contenido en una cápsula de aluminio estándar dotada de una tapa se calentó a lo largo del rango de temperatura de 25 °C a 300 °C con una velocidad de calentamiento constante de 10 °C por minuto. Se empleó un gas de purga utilizando nitrógeno – flujo de 50mL por minuto. Toda forma cristalina que proporcione un difractograma de DRXP o un termograma de CDB sustancialmente idéntico a los descritos aquí queda contemplada por el alcance de las presentes invenciones. Un experto en la técnica será capaz de determinar identidades sustanciales entre difractogramas y termogramas.

Ensayo 1: Ensayo de fosforilación celular de EGFR de la supresión Exon19 (mutante individual activante)

Las estirpes celulares de pulmón humano PC9 (EGFR de la supresión Exon19) se obtuvieron de la American Type Culture Collection. PC9 se mantuvieron en RPMI 1640, que contiene 10% de suero fetal de ternera y 2 mM de glutamina. Las células se hicieron crecer en una incubadora humidificada, a 37°C con 5% de CO₂. Los ensayos para medir la fosforilación celular de p-EGFR endógeno en lisados celulares se llevaron a cabo según el protocolo descrito en R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (número de catálogo de R&D Systems #DYC1095).

Se sembraron 40 µl de células (10000 células/pocillo) en medio de crecimiento en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos de Corning, y se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante toda la noche. Las células se dosificaron acústicamente usando un Echo 555, con compuestos diluidos en serie en DMSO al 100%. Las placas se incubaron durante otras 2 h, y después, tras la aspiración del medio, se añadieron a cada pocillo 40 µl de tampón de lisis 1x. Placas negras de 384 pocillos de unión elevada de Greiner se revistieron con anticuerpo de captura y después se bloquearon con 3% de BSA. Tras la eliminación del bloque, se transfirieron 15 µl del lisado a las placas negras de 384 pocillos de unión elevada de Greiner, y se incubaron durante 2 horas. Tras la aspiración y el lavado de las placas con PBS, se añadieron 20 µl de anticuerpo de detección y se incubó durante 2 horas. Tras la aspiración y el lavado de las placas con PBS, se añadieron 20 µl de sustrato de peroxidasa fluorogénico QuantaBlu (número de catálogo de Thermo Fisher Scientific 15169) y se incubó durante 1 hora. A las placas se añadieron 20 µl de disolución de parada de QuantaBlu, y la fluorescencia se leyó en un lector de placas Envision usando una longitud de onda de excitación de 352 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Los datos obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para llevar a cabo el análisis del ajuste de curvas. A partir de este dato se determinó un valor de IC₅₀ mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se necesita para dar un efecto del 50%.

Ensayo 2: Ensayo de fosforilación celular de EGFR L858R/T790M (mutante doble)

Las estirpes celulares de pulmón humano NCI-H1975 se obtuvieron de la American Type Culture Collection. NCI-H1975 se mantuvieron en RPMI 1640, que contiene 10% de suero fetal de ternera y 2 mM de glutamina. Las células se hicieron crecer en una incubadora humidificada, a 37°C con 5% de CO₂. Los ensayos para medir la fosforilación celular de p-EGFR endógeno en lisados celulares se llevaron a cabo según el protocolo descrito en R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (número de catálogo de R&D Systems #DYC1095).

Se sembraron 40 µl de células (10000 células/pocillo) en medio de crecimiento en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos de Corning, y se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante toda la noche. Las células se dosificaron acústicamente usando un Echo 555, con compuestos diluidos en serie en DMSO al 100%. Las placas se incubaron durante otras 2 h, y después, tras la aspiración del medio, se añadieron a cada pocillo 40 µl de tampón de lisis 1x. Placas negras de 384 pocillos de unión elevada de Greiner se revistieron con anticuerpo de captura y después se bloquearon con 3% de BSA. Tras la eliminación del bloque, se transfirieron 15 µl del lisado a las placas negras de 384 pocillos de unión elevada de Greiner, y se incubaron durante 2 horas. Tras la aspiración y el lavado de las placas con PBS, se añadieron 20 µl de anticuerpo de detección y se incubó durante 2 horas. Tras la aspiración y el lavado de las placas con PBS, se añadieron 20 µl de sustrato de peroxidasa fluorogénico QuantaBlu (número de catálogo de Thermo Fisher Scientific 15169) y se incubó durante 1 hora. A las placas se añadieron 20 µl de disolución de parada de QuantaBlu, y la fluorescencia se leyó en un lector de placas Envision usando una longitud de onda de excitación de 352 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Los datos obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para llevar a cabo el análisis del ajuste de curvas. A partir de este dato se determinó un valor de IC₅₀ mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se necesita para dar un efecto del

50%.

Ensayo 3: Ensayo de fosforilación celular de EGFR de tipo salvaje

5 Las estirpes celulares de colon humano LoVo se obtuvieron de la American Type Culture Collection. LoVo se mantuvieron en RPMI 1640, que contiene 3% de suero fetal de ternera purificado y 2 mM de glutamina. Las células se hicieron crecer en una incubadora humidificada, a 37°C con 5% de CO₂. Los ensayos para medir la fosforilación celular de p-EGFR endógeno en lisados celulares se llevaron a cabo según el protocolo descrito en R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (número de catálogo de R&D Systems #DYC1095).

10 Se sembraron 40 µl de células (15000 células/pocillo) en medio de crecimiento en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos de Corning, y se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante toda la noche. Las células se dosificaron acústicamente usando un Echo 555, con compuestos diluidos en serie en DMSO al 100%. Las placas se incubaron durante otras 2 h, después se estimularon con 100 ng/ml durante 10 minutos y, tras la aspiración del medio, se añadieron a cada pocillo 40 µl de tampón de lisis 1x. Placas negras de 384 pocillos de unión elevada de Greiner se revistieron con anticuerpo de captura y después se bloquearon con 3% de BSA. Tras la eliminación del bloque, se transfirieron 15 µl del lisado a las placas negras de 384 pocillos de unión elevada de Greiner, y se incubaron durante 2 horas. Tras la aspiración y el lavado de las placas con PBS, se añadieron 20 µl de anticuerpo de detección y se incubó durante 2 horas. Tras la aspiración y el lavado de las placas con PBS, se añadieron 20 µl de sustrato de peroxidasa fluorogénico QuantaBlu (número de catálogo de Thermo Fisher Scientific 15169) y se incubó durante 1 hora. A las placas se añadieron 20 µl de disolución de parada de QuantaBlu, y la fluorescencia se leyó en un lector de placas Envision usando una longitud de onda de excitación de 352 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Los datos obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para llevar a cabo el análisis del ajuste de curvas. A partir de este dato se determinó un valor de IC₅₀ mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se necesita para dar un efecto del 50%.

25 Los datos (µM) de los ensayos para los Ejemplos de esta solicitud se muestran en la tabla a continuación. Aunque los datos del ensayo se presentan con un cierto número de cifras significativas, no debe sobreentenderse que en esta representación se ha determinado que los datos son exactos hasta ese número de cifras significativas.

Ej. nº	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
1	0,007614	0,004956	0,4744
2	0,001291	0,001504	0,04122
3	0,01054	0,01549	0,5222
4	0,01273	0,0016	0,5099
5	0,02059	0,003402	0,8225
6	0,002183	0,0006695	0,1959
7	0,003262	0,0006825	0,1606
8	0,02239	0,005481	1,17
9	0,009959	0,002818	0,8744
10	0,07377	0,03998	8,427
11	0,02854	0,01871	1,599
12	0,03613	0,005821	1,393
13	0,1388	0,01926	11,91
14	0,05328	0,01912	12,48
15	0,01399	0,05524	1,067
16	0,1437	0,07052	>18,92
17	0,02344	0,005644	0,772
18	0,06644	0,03138	2,696

ES 2 654 177 T3

Ej. nº	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
19	0,002149	0,001463	0,07081
20	0,007487	0,005276	0,1929
21	0,002948	0,002339	0,1283
22	0,002137	0,001524	0,07336
23	0,01694	0,01759	3,018
24	0,001327	0,0008856	0,03567
25	0,0005811	0,000238	0,01092
26	0,002289	0,001925	0,05831
27	0,00561	0,01142	0,3177
28	0,01292	0,01144	0,4938
28A	0,01975	0,01271	1,443
29	0,001228	0,0008846	0,04652
30	0,07375	0,05211	1,613
31	0,03746	0,00734	2,506
32	0,138	0,02378	10,53
33	0,8916	1,158	11,86
34	0,009044	0,003767	0,1526
35	0,008571	0,006772	0,2623
36	0,04329	0,03272	1,051
37	0,002112	0,001814	0,04859
38	0,005092	0,004405	0,5384
39	0,002336	0,001005	0,2484
40	0,0124	0,01477	>30
41	0,02863	0,0295	1,841
42	0,005192	0,005161	0,4542
43	0,01817	0,01055	1,34
44	0,03329	0,0256	3,64
45	0,1102	0,041	7,396
46	0,1289	0,09293	7,091
47	0,1939	0,1192	15,45
48	0,03988	0,03098	1,579
49	0,0742	0,05097	3,093
50	0,1145	0,1297	7,626
51	0,01296	0,007713	0,4622

Ej. nº	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
52	0,02603	0,01501	1,4
53	0,03537	0,02824	2,638
54	0,003217	0,002803	0,1832
55	0,006433	0,002863	0,5066
56	0,04433	0,02922	3,504
57	0,006455	0,01452	0,08931
58	0,007085	0,01683	0,1786
59	0,002266	0,003021	0,02816
60	0,0146	0,04886	0,6241

Ejemplo 1: N-{4-Metoxi-2-[1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-5-[5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino}fenil}prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,331 ml, 1M en THF, 0,33 mmoles) a una disolución de 6-metoxi-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N1-[5-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 1**, 146 mg, 0,33 mmoles) y DIPEA (0,086 ml, 0,50 mmoles) en THF (4 ml) a -10°C durante un período de 1 minuto en N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) más un poco de CH₃OH. Esta disolución se lavó entonces con NaHCO₃ sat. (2 ml), se secó (MgSO₄), y después se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 5-25% de CH₃OH en CH₂Cl₂, y la concentración de las fracciones apropiadas a vacío, proporcionaron material que se disolvió en CH₂Cl₂:amoníaco metanólico 7N 100:8 (1 ml), y se filtró a través de un tapón de sílice de 1 g. La concentración de la disolución resultante proporcionó el compuesto del título (70 mg, 38%) como una espuma naranja pálido; RMN ¹H: 2,27 (3H, s), 2,37 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,53-2,57 (2H, m), 2,97 (2H, m), 3,87 (3H, d), 5,66 (2H, d), 6,14 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,86 (1H, s), 7,07 (1H, t), 7,42 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,81 (1H, d), 9,29 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 496.

Ejemplo 2: N-(5-{[5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-4-metoxi-2-[1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]fenil}prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,217 ml, 1M en THF, 0,22 mmoles) a una suspensión de N'-[5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 7**, 100 mg, 0,22 mmoles) y DIPEA (0,057 ml, 0,33 mmoles) en THF (3 ml) a -5°C durante un período de 1 minuto en N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) más unas pocas gotas de CH₃OH, y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml). La disolución orgánica se secó entonces (MgSO₄), y se cargó en sílice a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 5-25% de CH₃OH en CH₂Cl₂, y la concentración de las fracciones apropiadas a vacío, proporcionaron un residuo que se lavó con CH₃OH (0,3 ml) y se secó en aire para dar el compuesto del título (37 mg, 31%) como un sólido cristalino beige. RMN ¹H: 2,28 (3H, s), 2,38 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,98 (2H, d), 3,85 (3H, s), 5,6-5,72 (2H, m), 6,15 (1H, m), 6,41 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,29 (1H, s), 11,86 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 515.

Ejemplo 3: N-(5-{[4-(1H-Indol-3-il)-5-metilpirimidin-2-il]amino}-4-metoxi-2-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,025 ml, 0,30 mmoles) a N'-[4-(1H-indol-3-il)-5-metilpirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 12**, 135 mg, 0,30 mmoles) y DIPEA (0,090 ml, 0,33 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) y DMF (2 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 2 h, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con agua (15 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (40 ml). La disolución orgánica resultante se lavó con Na₂CO₃ sat. (20 ml) y después con salmuera sat. (20 ml). La disolución se secó entonces (MgSO₄), y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-5% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio producto bruto. La purificación adicional mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice 5 μ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), eluyendo con mezclas cada vez menos polares de agua (que contiene 0,1% de ácido fórmico) y CH₃CN, seguido de HPLC (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice 5 μ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), eluyendo con mezclas cada vez menos polares de agua (que contiene 1% de NH₃) y CH₃CN, dio el compuesto del título (23 mg, 15%) como un sólido blanco; RMN ¹H: 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48-2,57 (4H, m), 2,87 (4H, t), 3,84 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,18 (1H, dd), 6,59 (1H, dd), 6,87 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,15 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,98 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,97 (1H, s), 11,68 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺

498,60.

Ejemplo 4: *N*-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

5 Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acrililo (0,042 ml, 0,51 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) a una mezcla de *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-[(3*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 18**, 245 mg, 0,51 mmoles) y DIPEA (0,097 ml, 0,56 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 2 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio una espuma tras la concentración a vacío. Esta espuma se trituró usando CH₂Cl₂ y éter dietílico, y el sólido resultante se recogió mediante
10 filtración y se secó para dar el compuesto del título (157 mg, 58%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,68-1,83 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,64-2,76 (1H, m), 3,18-3,29 (3H, m), 3,36-3,47 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,48 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 8,28-8,46 (2H, m), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,37 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 533,5.

Ejemplo 5: *N*-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[3-dimetilaminoazetidín-1-il]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

15 Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acrililo (0,038 ml, 0,47 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) a una disolución agitada de *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-(3-dimetilamino-azetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 24**, 220 mg, 0,47 mmoles) y DIPEA (0,090 ml, 0,52 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 3 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (221 mg, 90%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 2,09 (6H, s), 3,08 (1H, p), 3,55-3,62 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,97 (2H, t), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,25 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 7,10 (1H, dd), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, dd), 8,25-8,40 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,24 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 519,56.

Ejemplo 6: *N*-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

25 Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (1,248 ml, 1M en THF, 1,25 mmoles) a *N*-(5-cloro-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il)-*N*'-[2-(dimetilamino)etil]-5-metoxi-*N*'-metilbenceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 33**, 530 mg, 1,13 mmoles) y DIPEA (0,244 ml, 1,36 mmoles) en THF (20 ml), que se enfrió hasta 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se concentró entonces a vacío. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), y después se lavó
30 secuencialmente con NaHCO₃ sat. (25 ml), agua (25 ml), y salmuera sat. (25 ml). La disolución orgánica se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de amoníaco metanólico 2M en CH₂Cl₂, y la purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂ dio una goma marrón. El análisis de LCMS indicó que todavía estaban presentes impurezas. Se realizó un intento adicional de purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂. Se concentraron las fracciones apropiadas para proporcionar una goma marrón que
35 contiene el compuesto del título. Los intentos para convertir esta goma en un sólido mediante trituración no tuvieron éxito. La liofilización en CH₃CN/agua también fracasó, pero la liofilización en CH₃OH/agua dio un semisólido marrón. La trituración del semisólido con éter dietílico seguido de la evaporación del éter dio el compuesto del título (191 mg, 32%) como un sólido amarillo pálido que fluye libremente; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,28 (6H, s), 2,32 (2H, t), 2,71 (3H, s), 2,84-2,92 (2H, m), 3,87 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,29 (1H, dd), 6,37 (1H, dd), 6,80 (1H, s), 6,89 (1H, td), 7,23-7,33 (1H, m), 7,46 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,39 (1H, s), 10,09 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 521,29.

Ejemplo 7: *N*-[2-[(3*aR*,6*aR*)-5-Metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrolol[3,2-*c*]pirrol-1-il]-5-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

45 Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (1M en THF, 0,225 ml, 0,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) a una mezcla de 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrolol[3,2-*c*]pirrol-1-il]-*N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 35**, 105 mg, 0,21 mmoles) y DIPEA (0,041 ml, 0,24 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 0,5 h, se lavó con salmuera, y después se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (60 mg, 52%) como un sólido amarillo pálido; RMN ¹H: 1,77-1,81 (1H, m), 1,95-2,16 (5H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,86-2,90 (1H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,33-4,37 (1H, m), 5,68 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,51 (1H, dd), 6,66 (1H, s), 7,10 (1H, dt), 7,33-7,41 (1H, m), 7,65 (1H, s), 8,3-8,4 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,38 (1H, s); *m/z*: ES⁺, MH⁺ 545,57.

Ejemplo 8: *N*-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-2-[5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il]fenil}prop-2-enamida

55 Una disolución de cloruro de acrililo (5,71 mg, 0,06 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 45**, 31 mg, 0,06 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 3 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (21 mg, 61%) como una

espuma amarilla; RMN ¹H: 1,70 (2H, dd), 1,98-2,11 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,62 (2H, t), 3,65 (2H, d), 3,76 (3H, s), 3,95 (2H, d), 5,67 (1H, d), 6,09-6,27 (2H, m), 6,43 (1H, dd), 7,10 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,34-7,45 (1H, m), 8,35 (2H, s), 8,44 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,20 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 545,5.

5 **Ejemplo 9: N-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-2-[1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]fenil}prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (0,026 ml, 0,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de N²-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 55**, 150 mg, 0,32 mmoles) y DIPEA (0,062 ml, 0,36 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 3 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (120 mg, 72%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 2,28 (3H, s), 2,38 (2H, s), 2,54 (2H, t), 2,98 (2H, d), 3,81 (3H, s), 5,62-5,73 (2H, m), 6,14 (1H, dd), 6,43 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 7,12 (1H, dt), 7,39-7,47 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,41-8,50 (2H, m), 8,63 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s), 9,36 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 516,25.

15 **Ejemplo 10: N-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[4-(2-dimetilamino-2-oxoetil)piperazin-1-il]-4-metoxifenil}prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (0,030 ml, 0,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-(4-[2-amino-4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxifenil]piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (**Intermedio 57**, 0,19 g, 0,35 mmoles) y DIPEA (0,067 ml, 0,39 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h, después se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), y se lavó con salmuera sat. (2 x 25 ml). La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,157 g, 75%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,76 (4H, s), 2,90-2,96 (4H, m), 2,98 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,87 (3H, s), 5,65-5,77 (1H, m), 6,18-6,37 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,90 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,42 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,46-8,59 (3H, m), 8,93 (1H, s), 9,33 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 590,52.

25 **Ejemplo 11: (S)-N-{2-[4-(2-Aminopropanoil)piperazin-1-il]-5-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (10,2 µl, 0,13 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de (S)-N-[1-(4-{2-amino-4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxifenil]piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 59**, 65 mg) y DIPEA (0,75 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 0,75 h, y después se paralizó con agua (10 ml) y Na₂CO₃ 2M (5 ml). Las fases se separaron, y la disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y después se trató con TFA (0,1 ml). Después de dejar reposar durante 0,25 h, se añadió una segunda porción de TFA (0,2 ml). Tras 0,25 h adicionales, la disolución se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), eluyendo con mezclas cada vez menos polares de agua (que contiene 0,1% de ácido fórmico) y CH₃CN. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (17 mg, 6% de 5-cloro-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina) como un sólido blanco; RMN ¹H: 1,25 (3H, s), 2,83-2,96 (4H, m), 3,65-3,82 (7H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 5,73 (1H, d), 61,9 (1H, d), 6,64-6,70 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,08-7,12 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 8,20-8,28 (2H, m), 8,35-8,41 (2H, m), 8,68 (1H, s), 8,80-8,84 (1H, m), 8,95 (1H, s), 9,11-9,15 (1H, m); *m/z* ES⁺ MH⁺ 576,60.

40 **Ejemplo 12: N-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[(3S)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-4-metoxifenil}prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (0,042 ml, 0,52 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de (S)-N¹-[5-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]-4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 61**, 250 mg, 0,52 mmoles) y DIPEA (0,099 ml, 0,57 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 3 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (194 mg, 70%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,69-1,83 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,19 (6H, s), 2,65-2,78 (1H, m), 3,18-3,29 (3H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,48 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 8,3-8,46 (2H, m), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,37 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 533,5.

50 **Ejemplo 13: N-{5-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-2-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (0,092 ml, 1,14 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de N²-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 63**, 480 mg, 1,03 mmoles) y DIPEA (0,214 ml, 1,24 mmoles) en CH₂Cl₂ (18 ml) a r.t. Después de 0,25 h, se añadió cloruro de acrililo adicional (15 mg en 0,15 ml de CH₂Cl₂). La mezcla se agitó durante 0,5 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (390 mg, 73%) como un sólido amarillo, tras la trituración con CH₃OH; RMN ¹H: 2,27 (3H, s), 2,53-2,61 (4H, m), 2,84-2,97 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,61 (1H,

dd), 6,89 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,3-7,42 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,26-8,47 (2H, m), 8,70 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,96 (1H, s), 9,02 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 519.

Ejemplo 14: N-[5-[(5-Ciano-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-2-[4-metilpiperazin-1-il]fenil]prop-2-enamida

5 Una disolución de cloruro de acrililoilo (0,017 ml, 0,21 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) se añadió a una mezcla de 2-[[5-amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 65**, 87 mg, 0,19 mmoles) y DIPEA (0,063 ml, 0,38 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó entonces a 0°C durante 4 h (durante cuyo tiempo se añadieron 0,5 eq. adicionales de cloruro de acrililoilo). Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó dos veces con NaHCO₃ sat., después con agua, y después se secó (MgSO₄). La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-6% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (67 mg, 69%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (102°C) 2,30 (3H, s), 2,56-2,59 (4H, m), 2,93-2,96 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,67-5,7 (1H, m), 6,16 (1H, d), 6,44-6,51 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,35 (1H, t), 8,20 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,66 (1H, s), 8,72 (1H, br s), 8,76 (1H, d), 8,91 (1H, s), 8,96 (1H, br s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 510,5.

Ejemplo 15: N-(5-[[4-(1H-Indol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-4-metoxi-2-[4-metilpiperazin-1-il]fenil]prop-2-enamida

15 A una disolución agitada de N'-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 66**, 96 mg, 0,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 2°C se añadió DIPEA (0,039 ml, 0,22 mmoles) y cloruro de acrililoilo (0,018 ml, 0,22 mmoles). La disolución resultante se agitó a 2°C durante 0,25 h, después se dejó calentar hasta r.t., y se agitó durante 3,5 h adicionales. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH (10 ml), y se cargó directamente en sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (que contiene amoníaco concentrado al 1% (ac.)) dio el sólido blanquecino que pareció contener DIPEA.HCl según el análisis de RMN. El sólido se disolvió entonces en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/2-metil-tetrahydrofuran (30 ml), y la disolución resultante se lavó con disolución de NaOH (2M, 2 x 30 ml), con agua (2 x 30 ml) y después con salmuera sat. (30 ml). La disolución orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2 mg, 2%) como un sólido blanco tras la trituración con éter dietílico. Los licores procedentes de la trituración se concentraron a vacío para dar una segunda muestra del compuesto del título (10 mg, 9%) como un sólido blanco; RMN ¹H: 2,27 (3H, s), 2,55 (4H, s), 2,82-2,95 (4H, m), 3,84 (3H, d), 5,73 (1H, d), 6,24 (1H, dd), 6,62 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,07-7,21 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,01 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 484,62.

Ejemplo 16: N-[4-Metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil]prop-2-enamida

30 Se añadió gota a gota prop-2-enoato de (2,3,4,5,6-pentafluorofenilo) (0,030 ml, 0,19 mmoles) a una disolución de 4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-N'-[4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il]benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 69**, 67 mg, 0,16 mmoles) en DMF (0,6 ml) a r.t. en N₂. La disolución resultante se agitó a r.t. durante 1,5 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (9 ml). Esta disolución se añadió a 1,5 g de sílice ultrarrápida que se humedeció con CH₂Cl₂ en un cartucho cargado seco, y el producto bruto se eluyó de la sílice usando CH₂Cl₂. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 2-7% de amoníaco metanólico 2N en CH₂Cl₂, proporcionó material que se purificó adicionalmente mediante FCC, eluyendo con 5-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, y la trituración proporcionó un sólido cristalino que se lavó con THF (0,1 ml) para dar el compuesto del título (23 mg, 28%) como un sólido cristalino beige; RMN ¹H: 2,33-2,43 (3H, m), 2,62-2,81 (4H, m), 2,94 (4H, s), 3,85 (3H, s), 5,72 (1H, d), 6,18 (1H, m), 6,55-6,69 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,05 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,35-7,43 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, d), 8,80 (1H, s), 9,03 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 485.

Ejemplo 17: N-(5-[[5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-4-metoxi-2-[4-metilpiperazin-1-il]fenil]prop-2-enamida

45 Se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (0,621 ml, 1M en THF, 0,62 mmoles) a N'-[5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 74**, 288 mg, 0,62 mmoles) y DIPEA (0,119 ml, 0,68 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con agua (15 ml), y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (5 ml), y la disolución resultante se lavó con agua y salmuera sat. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio producto bruto como una película seca marrón pálido. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, y de la disolución precipitó un sólido beige. La disolución se diluyó con éter dietílico, y después la mezcla se filtró. El sólido recogido se lavó con éter dietílico adicional, y se secó para dar el compuesto del título (134 mg, 42%) como un sólido beige; RMN ¹H: 2,27 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 2,87-2,94 (4H, m), 3,79 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, dd), 6,60 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,01 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,45 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,96 (1H, s), 11,81 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 518,51.

Ejemplo 18: N-(4-Metoxi-5-[[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-[4-metilpiperazin-1-il]fenil]prop-2-enamida

55 Se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (0,358 ml, 1M en THF, 0,36 mmoles) a una mezcla de 4-metoxi-N'-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 77**, 164 mg, 0,36 mmoles) y

DIPEA (0,069 ml, 0,39 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con agua (15 ml), y se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (5 ml). La disolución resultante se lavó con agua, y salmuera sat. Después, la disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio una película seca amarilla pálida tras la concentración de las fracciones apropiadas a vacío. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, y la disolución resultante se diluyó con éter dietílico, que dio como resultado un sólido beige que precipitó de la disolución. Este sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico, y después se secó para dar el compuesto del título (96 mg, 52%); RMN ¹H: 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,51 (4H, s), 2,87 (4H, s), 3,83 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,46 (1H, s), 9,00 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 512,46.

Ejemplo 19: N-(2-{2-Dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,026 ml, 1M en THF, 0,32 mmoles) a una mezcla de N¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-N¹-metil-N⁴-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 81**, 147 mg, 0,32 mmoles) y DIPEA (0,061 ml, 0,35 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con agua (15 ml), y se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (5 ml). La disolución resultante se lavó con agua y salmuera sat., y después se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio una película seca amarilla tras concentrar las fracciones apropiadas a vacío. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, y la disolución resultante se diluyó con éter dietílico. Se concentró a vacío, y se secó para dar el compuesto del título (93 mg, 57%) como un sólido beige; RMN ¹H: 2,21 (6H, s), 2,28-2,34 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,89 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,72 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,38 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,18-7,23 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,75 (1H, s), 10,11 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 514,36.

Ejemplo 20: N-(2-{(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il}-4-metoxi-5-{[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,043 ml, 1M en THF, 0,53 mmoles) a una mezcla de 4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-N-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)-pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 83**, 252 mg, 0,53 mmoles) y DIPEA (0,103 ml, 0,59 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con agua (15 ml), y se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (5 ml). La disolución resultante se lavó con agua y salmuera sat. Los lavados acuosos se volvieron a extraer tres veces usando CH₂Cl₂. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio una película seca amarilla tras la concentración de las fracciones apropiadas a vacío. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, y la disolución resultante se diluyó con éter dietílico. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título (133 mg, 47%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,67-1,81 (1H, m), 2,09 (1H, s), 2,19 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,72 (1H, s), 3,20 (3H, t), 3,30-3,43 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,66 (1H, d), 6,16 (1H, d), 6,49 (1H, dd), 6,55 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,40 (1H, d), 9,32 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 526,66.

Ejemplo 21: N-(5-{[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-2-{(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il}-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,459 ml, 1M en THF, 0,46 mmoles) a una mezcla de N-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 85**, 226 mg, 0,46 mmoles) y DIPEA (0,088 ml, 0,51 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con agua (15 ml), y se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (5 ml). La disolución resultante se lavó con agua y salmuera sat. La disolución orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂ dio una película seca amarilla tras la concentración de las fracciones apropiadas a vacío. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, y la disolución resultante se diluyó con éter dietílico. Esto dio como resultado un sólido gelatinoso amarillo que precipitó de la disolución. La mezcla se concentró a vacío, y se secó para dar el compuesto del título (142 mg, 57%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,68-1,81 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,64-2,75 (1H, m), 3,22 (3H, dd), 3,32-3,44 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,49 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,54 (1H, s), 8,29-8,39 (3H, m), 8,53 (1H, s), 9,35 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 546,57.

Ejemplo 22: N-(5-{[5-Ciano-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-2-{(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il}-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,373 ml, 1M en THF, 0,37 mmoles) a una mezcla de 2-({5-amino-4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 89**, 180 mg, 0,37

mmoles) y DIPEA (0,072 ml, 0,41 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C en N₂. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta r.t. La mezcla se diluyó con agua (15 ml), y después se concentró a *vacío*. El material resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (5 ml). La disolución resultante se lavó con agua y salmuera sat. La disolución orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio una película seca amarilla tras la concentración de las fracciones apropiadas a *vacío*. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, y la disolución resultante se diluyó con éter dietílico. Después, precipitó un sólido gelatinoso amarillo de la disolución. La concentración de la mezcla a *vacío* dio el compuesto del título (91 mg, 46%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (100°C) 1,82 (1H, dq), 2,04-2,11 (1H, m), 2,22 (6H, d), 2,85 (1H, dd), 3,20-3,39 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,62 (1H, d), 6,16 (1H, dd), 6,45 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,65 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,93 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 537,61.

Ejemplo 23: N-(5-{[5-Ciano-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-4-metoxi-2-{4-metilpiperazin-1-il}fenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (39 mg, 0,43 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-{[5-amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4-(1-metilindol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 90**, 200 mg, 0,43 mmoles) y DIPEA (0,081 ml, 0,47 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1,5 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Esta mezcla se lavó entonces con NaHCO₃ sat. (50 ml). Los lavados acuosos se extrajeron adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título junto con algo de material de partida residual. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio un residuo tras la concentración de las fracciones apropiadas a *vacío*. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, y la trituración con éter dietílico dio un sólido que se recogió mediante filtración y se secó a *vacío* para dar el compuesto del título (106 mg, 48%) como un sólido de color crema; RMN ¹H: 2,27 (3H, s), 2,57 (4H, br s), 2,92 (4H, br s), 3,74 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 6,90 (1H, s), 7,01 (1H, br s), 7,25 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,88 (1H, br s), 8,02 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,03 (1H, s), 9,40 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 523,27.

Ejemplo 24: N-(5-{[5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-2-{(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il}-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,044 ml, 0,54 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de N-[5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 93**, 258 mg, 0,54 mmoles) y DIPEA (0,103 ml, 0,59 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 3 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a *vacío*. El residuo resultante se suspendió en CH₃OH y se filtró para dar algo del compuesto del título (67 mg). El filtrado se concentró entonces a *vacío*, y se purificó mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a *vacío* para dar un sólido que se suspendió en CH₃OH y se recogió mediante filtración para dar más del compuesto del título (64 mg). Los dos lotes de producto se combinaron para dar el compuesto del título (131 mg, 46%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,68-1,83 (1H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,63-2,77 (1H, m), 3,15-3,29 (3H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,49 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,04 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,53 (1H, s), 8,23-8,4 (3H, m), 8,48 (1H, d), 9,34 (1H, s), 11,84 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 532,5.

Ejemplo 25: N-(5-{[5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-2-{2-dimetil-aminoetil-metilamino}-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,027 ml, 0,33 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de N⁴-[5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-N¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-N¹-metilbenceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 95**, 155 mg, 0,33 mmoles) y DIPEA (0,063 ml, 0,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1 h y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (120 mg, 69%) como un sólido blanco tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,22 (6H, s), 2,34 (2H, br t), 2,75 (3H, s), 2,91 (2H, br t), 3,76 (3H, s), 5,73 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,39 (1H, dd), 6,96 (1H, t), 7,05 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,44 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,54 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,85 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 520,6.

Ejemplo 26: N-(5-{[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,026 ml, 0,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió a una mezcla de N⁴-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-N¹-(2-dimetilamino-etil)-5-metoxi-N¹-metilbenceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 97**, 130 mg, 0,27 mmoles) y DIPEA (0,090 ml, 0,54 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 h (durante este tiempo se añadieron 0,2 eq. adicionales de cloruro de acrililo). Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó dos veces con NaHCO₃ sat. y después con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (111 mg, 77%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,26 (6H, s), 2,23-2,33 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,86-2,89 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,91

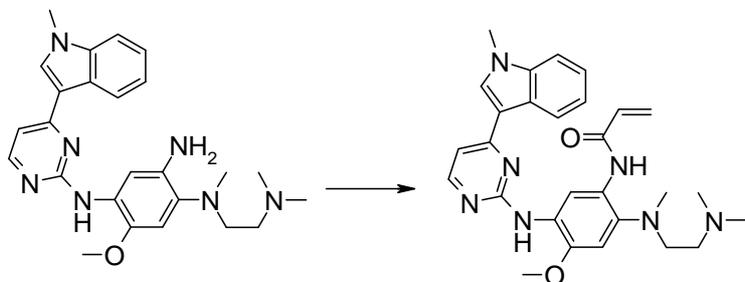
(3H, s), 5,67 (1H, d), 6,25-6,44 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,20-7,37 (3H, m), 7,57 (1H, s), 8,36-8,45 (3H, m), 9,54 (1H, s), 10,11 (1H, s); m/z : ES⁺ MH⁺ 534, 536.

Ejemplo 27: *N*-(5-([5-Ciano-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino)-4-metoxi-2-{4-metilpiperazin-1-il}fenil)prop-2-enamida

5 Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,100 ml, 1M en THF, 0,1 mmoles) a una suspensión fina de 2-[[5-amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 99**, 47 mg, 0,10 mmoles) y DIPEA (0,027 ml, 0,16 mmoles) en THF (2 ml) a -10°C durante un periodo de 2 minutos en N₂. La mezcla se agitó entonces a 0°C durante 10 minutos, y después se dejó calentar hasta r.t. durante 20 minutos. La mezcla se enfrió después nuevamente hasta -10°C, y se añadió gota a gota cloruro de acrililo adicional (0,06 ml, 1M en THF, 0,06

10 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante otros 10 minutos, y después se dejó calentar hasta r.t. durante 20 minutos. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml). Esta disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (1 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5-7% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio un residuo que se lavó con CH₃OH (0,1 ml) y se secó en aire para dar el compuesto del título (11 mg, 20%) como un sólido cristalino de color crema; RMN ¹H: 2,28 (3H, s), 2,54-2,65 (4H, m), 2,93 (4H, s), 3,75 (3H, s), 5,71 (1H, d), 6,18 (1H, d), 6,64 (1H, dd), 6,91 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,47 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,04 (1H, s), 9,40 (1H, s), 11,99 (1H, s); m/z : ES⁺ MH⁺ 509.

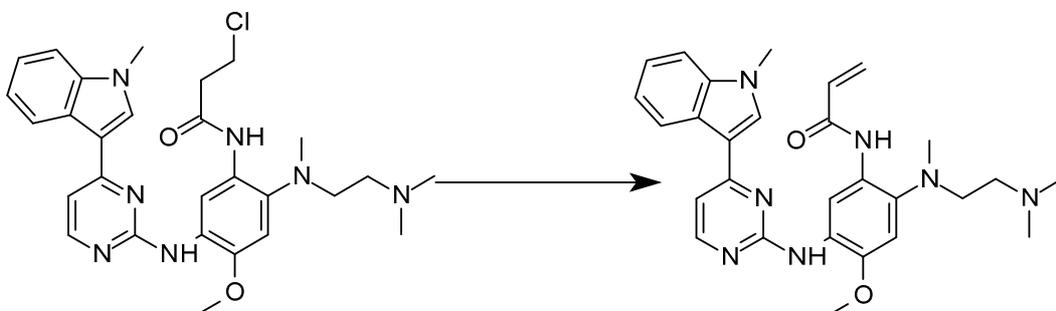
Ejemplo 28: *N*-(2-{2-Dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida



20 Una disolución de cloruro de acrililo (34,5 mg, 0,38 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de *N*'-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 100**, 170 mg, 0,38 mmoles) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1,5 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml), y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron

25 (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (75 mg, 39%) como un sólido de color crema tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,21 (6H, s), 2,29 (2H, t), 2,72 (3H, s), 2,89 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,77 (1H, dd), 6,27 (1H, dd), 6,43 (1H, dd), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,20-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,68 (1H, s), 9,14 (1H, s), 10,22 (1H, s); m/z : ES⁺ MH⁺ 500,42.

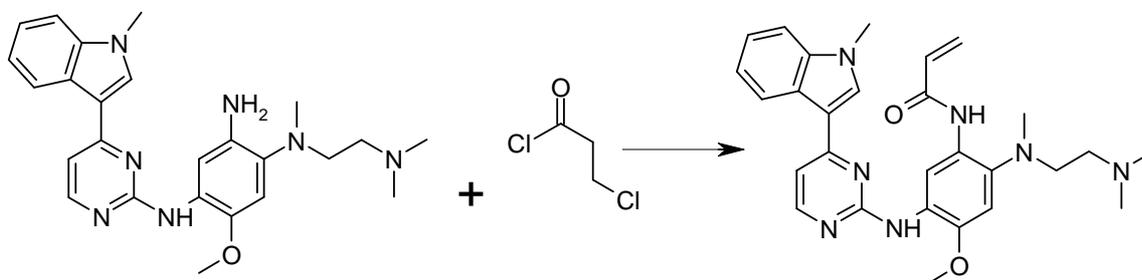
30 **Ejemplo 28 (Síntesis alternativa 1): *N*-(2-{2-Dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**



35 Se añadió trietilamina (17,84 g, 176,28 mmol) a r.t. a una solución agitada de 3-cloro-*N*-(2-[[2-dimetilaminoetil(metil)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]propanamida (**Intermedio 174**, 31,5 g, 58,76 mmol) en acetonitrilo (310 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 6 h y después se enfrió hasta r.t. A continuación, se añadió agua (130 mL) y la mezcla se agitó durante 12 h. Después, la mezcla se filtró, se lavó con una mezcla de agua y acetonitrilo (160 mL, 1:1), y se secó a 50 °C durante la noche para obtener el compuesto del título (19,2 g, 94%) como una forma sólida identificada aquí como la Forma polimórfica D. RMN ¹H: 2,69

(3H, s), 2,83 (6H, d), 3,35 (4H, s), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,75 (1H, d), 6,28 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 7,05-7,23 (2H, m), 7,29 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,56 (1H, d), 8,21 (2H, s), 8,81 (1H, s), 9,47 (1H, s), 9,52 (1H, s), m/z ES⁺ MH⁺ 500,26.

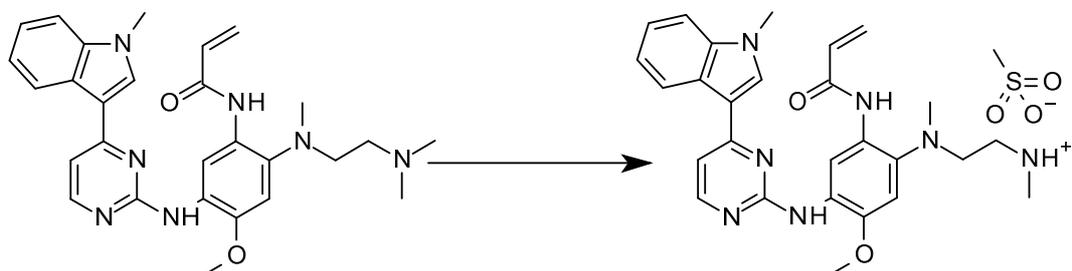
Ejemplo 28 (Síntesis alternativa 2): *N*-[2-[2-Dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida



5

Se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (3,28 g, 25,59 mmol) a una solución agitada de *N*¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 100**, 10 g, 21,32 mmol) en THF (95 mL) y agua (9,5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t. durante 15 minutos y se añadió NaOH (3,48 g, 85,28 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 65 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió hasta r.t., y se añadieron CH₃OH (40 mL) y agua (70 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (25 mL) y se secó a 50 °C durante 12 h para obtener el compuesto del título (7,0 g, 94%) como una forma sólida identificada aquí como la Forma polimórfica D. RMN ¹H: 2,69 (3H, s) 2,83 (6H, d) 3,35 (4H, s) 3,84 (3H, s) 3,91 (3H, s) 5,75 (1H, d) 6,28 (1H, d) 6,67 (1H, dd) 7,05-7,23 (2H, m) 7,29 (1H, t) 7,43 (1H, d) 7,56 (1H, d) 8,21 (2H, s) 8,81 (1H, s) 9,47 (1H, s) 9,52 (1H, s) ES⁺ MH⁺ 500,26.

Ejemplo 28A: Sal mesilato de *N*-[2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida



Procedimiento 1: Se añadió ácido metanosulfónico (3,59 g, 36,63 mmol) como una solución en EtOAc (40 mL) a una solución agitada de *N*-[2-[2-dimetilaminoetil(metil)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida (**Ejemplo 28**, 20 g, 36,63 mmol) en etanol (120 mL) y EtOAc (80 mL) a 70 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a 80 °C al vacío durante la noche para obtener la sal del título (20,5 g, 94%) en una forma sólida definida aquí como la Forma polimórfica B para esta sal.

Procedimiento 2: Se añadió ácido metanosulfónico (0,893 g, 9,11 mmol) como una solución en acetona (4,55 mL) a una solución agitada de *N*-[2-[2-dimetilaminoetil(metil)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida (**Ejemplo 28**, 5 g, 9,11 mmol) en acetona (45,5 mL) y agua (4,55 mL) a 50 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a 80 °C al vacío durante la noche para obtener la sal del título (4,9 g, 94%) en una forma sólida definida aquí como la Forma polimórfica B para esta sal; RMN ¹H (acetona-*d*₆): 2,72 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,01 (6H, s), 3,58 (3H, t), 3,87-3,90 (7H, m), 5,76 (1H, dd), 6,38-6,53 (2H, m), 7,12 (1H, t), 7,20 (1H, t), 7,29 (1H, s), 7,40 (2H, t), 8,07-8,16 (3H, m), 8,56 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,60 (1H, s), 9,66 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 500,26.

Procedimiento 3: La Forma polimórfica A de la sal mesilato de *N*-[2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida se preparó de una forma similar a la descrita anteriormente en una escala de ~50 mg, salvo que se utilizó acetonitrilo como disolvente. Específicamente, se disolvieron ~9.6 mg de ácido metanosulfónico en un volumen mínimo de acetonitrilo. También se disolvieron ~50 mg de *N*-[2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamida en un volumen mínimo de acetonitrilo y a continuación la solución resultante se añadió a la solución de ácido metanosulfónico. Tras la adición tuvo lugar la formación de un sólido. Este sólido se recogió por filtración y se secó con aire y a continuación se analizó. La forma sólida particular producida en este experimento se denominó Fórmula Polimórfica A para esta sal.

Ejemplo 29: N-(5-([5-Ciano-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino)-2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,035 ml, 0,44 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió a una mezcla de 2-([5-amino-4-(2-dimetilaminoetil-metilamino)-2-metoxifenil]-amino)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 102**, 171 mg, 0,36 mmoles) y DIPEA (0,120 ml, 0,73 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C, y después la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó dos veces con NaHCO₃ sat., y después con agua, después se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (68 mg, 36%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (100°C) 2,22 (6H, s), 2,40 (2H, t), 2,76 (3H, s), 2,98 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,69 (1H, dd), 6,17 (1H, dd), 6,40 (1H, dd), 7,02-7,06 (2H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,49 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,59 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 525,32.

Ejemplo 30: N-(2-((3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)-4-metoxi-5-([4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino)fenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (53,4 mg, 0,59 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 4-((3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-6-metoxi-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 103**, 270 mg, 0,59 mmoles) y DIPEA (0,112 ml, 0,65 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1,5 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Después, las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, proporcionó el compuesto del título mezclado junto con material diacilado. Este material se disolvió en CH₂Cl₂ y se trituró con éter dietílico. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se secó al aire para dar producto impuro (120 mg) como un sólido amarillo. Este sólido se purificó mediante cristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título (47 mg, 0,092 mmoles, 16%) como un sólido amarillo. Todos los residuos se combinaron, se concentraron a vacío y se cristalizaron en CH₃CN para dar una segunda cosecha del compuesto del título (26 mg, 0,051 mmoles, 9%) como un sólido amarillo. Rendimiento total del compuesto del título = 73 mg, 24%; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,87-1,99 (1H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,83-2,95 (1H, m), 3-3,19 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,75 (1H, dd), 6,34 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,79 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,23-7,32 (2H, m) parcialmente oscurecido por el pico de CDCl₃, 7,37-7,42 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,46 (1H, s), 9,00 (1H, s), 9,71 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512,26.

Ejemplo 31: N-(5-([5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il]amino)-4-metoxi-2-[metil-(2-morfolin-4-ilet)amino]fenil)prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,413 ml, 1M en THF, 0,41 mmoles) a una suspensión de N⁴-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-(2-morfolin-4-ilet)benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 105**, 298 mg, 0,59 mmoles) y DIPEA (0,153 ml, 0,88 mmoles) en THF (5 ml) a -10°C durante un período de 2 minutos en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, y después se dejó calentar hasta r.t. durante 20 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo hasta -10°C, y se añadió gota a gota cloruro de acrililo adicional (0,103 ml, 1M en THF, 0,103 mmoles). La suspensión se agitó a 0°C durante otros 10 minutos, y después se dejó calentar hasta r.t. durante 20 minutos. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). Esta disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5-7% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio una goma. Esta goma se disolvió en EtOAc (1 ml), y se añadió éter dietílico (~1 ml) justo hasta la separación de la mezcla. La mezcla se agitó entonces durante 3 días, se filtró, y el sólido recogido se secó mediante succión para dar el compuesto del título (193 mg, 59%) como un sólido cristalino de color crema; RMN ¹H: 2,29-2,38 (4H, m), 2,41 (2H, t), 2,74 (3H, s), 3,03 (2H, t), 3,49-3,61 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,72 (1H, d), 6,18 (1H, m), 6,60 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,27-7,38 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,40 (2H, m), 8,65 (1H, s), 8,82 (1H, d), 8,95 (1H, s), 9,28 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 563.

Ejemplo 32: N-(5-([5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il]amino)-4-metoxi-2-[metil-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]fenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,028 ml, 0,35 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de N⁴-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 107**, 0,174 g, 0,33 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) en N₂. La mezcla se agitó entonces a r.t. durante 1 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Esta disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (25 ml), y la disolución de lavado acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-8% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,12 g, 63%) como una espuma beige; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,31 (3H, s), 2,35-2,6 (10H, m), 2,67 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,88 (3H, s), 5,64-5,82 (1H, m), 6,31-6,50 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,91 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,48 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,54 (2H, t), 8,94 (1H, s), 9,15 (1H, s), 9,38 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 576,59.

Ejemplo 33: N-(4-Metoxi-5-([4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (58,4 mg, 0,64 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-

metoxi-*N*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 110**, 286 mg, 0,64 mmoles) y DIPEA (0,134 ml, 0,77 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió más DIPEA (30 µl), y después se añadió gota a gota más cloruro de acrililo (20 mg) como una disolución en CH₂Cl₂ (1 ml). Esta mezcla se agitó durante 2 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml).
 5 Esta disolución se lavó con disolución sat. de NaHCO₃ (2 x 25 ml), y después los lavados acuosos combinados se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La goma resultante se trituró con éter dietílico para dar un sólido que se recogió mediante filtración, y se secó a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-8% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (55 mg, 17%) como un sólido gris claro tras la trituración con éter dietílico (con unas pocas gotas de CH₃OH); RMN ¹H: 2,27 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 2,85-2,91 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,75 (1H, d), 6,24 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,15-7,28 (3H, m), 7,53 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,07 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 498,58.

Ejemplo 34: N-(5-{5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il}amino)-2-{3-dimetilaminoazetidín-1-il}-4-metoxifenil}prop-2-enamida

15 Una disolución de cloruro de acrililo (0,049 ml, 0,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de *N*-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 112**, 260 mg, 0,54 mmoles) en CH₂Cl₂ (9 ml). Esta mezcla se agitó durante 1 h, y después se cargó en una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH, y el producto deseado se eluyó entonces de la columna usando amoníaco metanólico 2M. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para dar una goma marrón. La purificación mediante
 20 FCC, eluyendo con 1-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (que contiene amoníaco acuoso concentrado al 1%), dio el compuesto del título (214 mg, 74%) como un sólido amarillo tras la trituración con CH₃OH (0,5 ml) usando un baño de ultrasonidos durante 2 min.; RMN ¹H: 2,10 (6H, s), 3,03-3,14 (1H, m), 3,59 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,97 (2H, t), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,23 (1H, s), 6,46 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,44-7,54 (2H, m), 8,20-8,38 (3H, m), 8,51 (1H, s), 9,21 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 532.

25 **Ejemplo 35: N-(2-{3-Dimetilaminoazetidín-1-il}-4-metoxi-5-{5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il}amino}fenil}prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (0,024 ml, 0,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-*N*-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 114**, 130 mg, 0,28 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/salmuera hasta aprox. 0°C.
 30 La mezcla se agitó durante 1 h, después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y CH₃OH (para disolver completamente la suspensión que se había formado). Esta disolución se lavó entonces con NaHCO₃ sat. (100 ml), que se había diluido con agua (10 ml). La disolución de lavado acuosa se extrajo entonces con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), y las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio un sólido marrón oscuro. Este sólido se calentó en CH₃CN y se aisló mediante filtración a vacío, para dar el compuesto del título (45 mg, 31%) como un sólido marrón pálido. Los licores madre se concentraron a vacío, y también se retuvieron como un segundo lote del compuesto del título (30 mg, 21%) como un sólido marrón más oscuro. Rendimiento total del compuesto del título = 75 mg, 52%; RMN ¹H: 2,08 (6H, s), 2,34 (3H, s), 3-3,1 (1H, m), 3,55 (2H, t), 3,83 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (2H, t), 5,65 (1H, dd), 6,15 (1H, dd), 6,24 (1H, s), 6,44 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 7,21 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,37 (1H, d), 9,19 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 512,14.

Ejemplo 36: N-(2-{3-Dimetilaminoazetidín-1-il}-4-metoxi-5-{4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il}amino}fenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,044 ml, 0,54 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-*N*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 116**, 240 mg, 0,54 mmoles) y DIPEA (0,104 ml, 0,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (38 mg, 14%) como un sólido amarillo tras la trituración con éter dietílico y el lavado del sólido resultante con un pequeño volumen de CH₃OH; RMN ¹H: 2,10 (6H, s), 3,08 (1H, t), 3,56 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,69 (1H, dd), 6,18-6,29 (2H, m), 6,52 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,17-7,28 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,34 (2H, d), 9,29 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 498,44.

Ejemplo 37: N-(5-{5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il}amino)-2-{3-dimetilaminoazetidín-1-il}-4-metoxifenil}prop-2-enamida

55 Una disolución de cloruro de acrililo (0,057 ml, 0,70 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de *N*-[5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 118**, 310 mg, 0,67 mmoles) y DIPEA (0,127 ml, 0,73 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua hasta 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h mientras estaba en el baño de hielo/agua, y después se dejó calentar hasta r.t. Después, la mezcla se mantuvo a r.t. durante 18 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). Esta disolución se lavó entonces con NaHCO₃ sat. (200 ml), y la disolución de lavado acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100

ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título junto con una impureza (172 mg, 50%) como un sólido amarillo pálido. 120 mg de este material se purificaron mediante cristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título (85 mg, 0,164 mmoles) como un sólido amarillo sin signos de la impureza mediante análisis de RMN. Los licores madre procedentes de la cristalización y una fracción impura adicional procedente FCC (que contiene una mezcla 75:25 de producto:material de partida) se combinaron, se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cristalización en CH₃CN para dar más del compuesto del título (40 mg, 12%) como un sólido bronceado; RMN ¹H: 2,09 (6H, s), 3,03-3,12 (1H, m), 3,58 (2H, t), 3,78 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,25 (1H, s), 6,46 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,48 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,27-8,31 (1H, br s), 8,31 (1H, s), 8,46 (1H, d), 9,22 (1H, s), 11,79 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 518,23.

Ejemplo 38: N-{5-[(5-Ciano-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,027 ml, 0,33 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 2-({5-amino-4-[(3R)-3-(dimetilamina)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 120**, 155 mg, 0,33 mmoles) y DIPEA (0,063 ml, 0,36 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 2 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *a vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio una espuma. La concentración en una mezcla de CH₃OH/CH₂Cl₂ dio un sólido que se trituró en éter dietílico, y se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (95 mg, 55%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (100°C) 1,82 (1H, dq), 2,08 (1H, ddd), 2,22 (6H, s), 2,8-2,89 (1H, m), 3,19-3,45 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,63 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,61 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,34-7,46 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,90 (2H, s), 8,96 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 524,57.

Ejemplo 39: N-{5-[(5-Ciano-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,087 ml, 1M, THF, 0,09 mmoles) se añadió gota a gota a una mezcla de 2-[[5-amino-4-(2-dimetilaminoetil-metilamino)-2-metoxifenil]-amino]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 121**, 0,036 g, 0,08 mmoles) y DIPEA (0,017 ml, 0,09 mmoles) en THF (5 ml) que se enfrió hasta 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h, y después se concentró *a vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio producto bruto que pareció que contenía la sal de hidrocloreto de DIPEA. El material se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó con disolución sat. de NaHCO₃ (10 ml). Las fases se separaron, y la disolución orgánica se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título (24 mg, 60%) como una goma amarilla; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,22 (6H, s), 2,26 (2H, dd), 2,67 (3H, d), 2,77-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,61 (1H, dd), 6,16-6,35 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,50 (2H, dd), 8,59 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,28 (1H, s), 10,08 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512,29.

Ejemplo 40: N-{5-[(5-Ciano-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-2-[3-dimetilaminoazetidín-1-il]-4-metoxifenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililo (0,025 ml, 0,31 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-[[5-amino-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxifenil]amino]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidina-5-carbonitrilo (**Intermedio 122**, 136 mg, 0,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml), que se enfrió en un baño de hielo hasta aproximadamente 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y metanol (para disolver completamente la suspensión). Esta disolución se lavó entonces con NaHCO₃ sat. (100 ml), que se había diluido con agua (10 ml). Después, la disolución de lavado acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), y las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (136 mg, 89%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 2,10 (6H, s), 3,05-3,13 (1H, m), 3,62 (2H, t), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,67 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,27 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 7,16 (1H, br s), 7,25 (1H, s), 7,42 (1H, br s), 7,95 (1H, br s), 8,68 (1H, s), 8,87 (1H, br s), 8,91 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,32 (1H, br s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 510,18.

Ejemplo 41: N-(2-[(3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il]-4-metoxi-5-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil}prop-2-enamida

Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (41,3 mg, 0,46 mmoles) en THF (1 ml) a una disolución agitada de 4-[(3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il]-6-metoxi-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 123**, 195 mg, 0,42 mmoles) en THF (3 ml), y se enfrió en un baño de hielo/metanol hasta aproximadamente -15°C. Con la adición lenta del cloruro de acrililo, se formó inmediatamente un precipitado. La mezcla se agitó durante 1 h mientras se calentaba gradualmente hasta 0°C. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). La disolución acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio un producto sólido bruto tras la concentración de las fracciones apropiadas *a vacío*. Este sólido se disolvió en la cantidad mínima de CH₂Cl₂ caliente, y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (115 mg, 53%) como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) 1,77-1,96 (2H, m),

2,15-2,26 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,26-2,37 (1H, m), 2,73 (1H, d), 2,80 (1H, d), 2,83-2,90 (1H, m), 2,95 (1H, td), 3,21 (1H, t), 3,57-3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,00 (3H, s), 5,68-5,74 (1H, m), 6,45 (2H, d), 6,81 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,23-7,31 (2H, m) parcialmente oscurecido bajo la señal de CDCl₃, 7,37-7,43 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,02-8,10 (1H, m), 8,38 (1H, d), 9,09 (1H, s), 9,46 (1H, s), 9,85 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 524,25.

5 **Ejemplo 42: N-(2-{2-Dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (0,354 ml, 4,35 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de *N*¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 125**, 1,9 g, 4,35 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, y después se lavó con NaHCO₃ sat. La disolución orgánica resultante se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (1,069 g, 50%) como un aceite que cristalizó al dejar reposar para dar un sólido cristalino de color crema. Algunas fracciones posteriores procedentes de la FCC, que tenían un color marrón, se concentraron y recromatografiaron para dar más del compuesto del título (334 mg, 16%) como un aceite marrón pálido que cristalizó al dejar reposar para dar un sólido cristalino de color bronce. Rendimiento total: 1,403 g, 66%; RMN ¹H: 1,69-1,77 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,29 (2H, t), 2,71 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,02 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,09 (2H, t), 5,74 (1H, dd), 6,24 (1H, dd), 6,40 (1H, dd), 6,97-7,02 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,85 (1H, s), 10,08 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 491,34.

20 **Ejemplo 43: N-(2-{(3a*R*,6a*R*)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1-il}-4-metoxi-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (26 mg, 0,29 mmoles) en THF (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1-il]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 132**, 120 mg, 0,26 mmoles) en THF (3 ml), que se enfrió en un baño de hielo/metanol hasta aprox. -15°C. La mezcla se agitó durante 1 h, calentando gradualmente hasta 0°C. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). La disolución de lavado acuosa resultante se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml), y después las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación parcial se logró mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, y las fracciones que contienen producto impuro se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, y eluyendo después con 0-3% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (19 mg, 14%) como una espuma de color crema; RMN ¹H (CDCl₃): 1,82-1,97 (4H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,13-2,24 (1H, s), 2,25-2,39 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,67-2,98 (4H, m), 3,17-3,26 (3H, m), 3,66 (1H, br s), 3,86 (3H, s), 4,18 (2H, t), 5,64-5,71 (1H, m), 6,30-6,47 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,81 (1H, d), 7,44 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,34 (1H, d), 9,24 (1H, s), 9,40 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 515,15.

35 **Ejemplo 44: N-(2-{(3*R*)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il}-4-metoxi-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (32 mg, 0,36 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 134**, 152 mg, 0,34 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La disolución se agitó durante 10 minutos mientras se enfriaba mediante el baño de hielo, y después se dejó calentar hasta r.t., y después se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con NaHCO₃ sat. y después con salmuera. La disolución orgánica se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio producto bruto (100 mg) como un sólido beige tras la trituración con éter dietílico. Después se añadió CH₃CN (~3 ml) al producto bruto, y la suspensión resultante se agitó a 50°C durante 4 h. Tras enfriar hasta r.t., el sólido suspendido se recogió mediante filtración, se lavó con CH₃CN, y se secó a 45°C toda la noche para dar el compuesto del título (72 mg, 42%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,68-1,81 (3H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,66-2,74 (1H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,13-3,21 (3H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,09 (2H, t), 5,70 (1H, dd), 6,21 (1H, dd), 6,48-6,56 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,72 (1H, s), 8,03 (2H, d), 8,27 (1H, d), 9,30 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 503,67.

50 **Ejemplo 45: N-(4-Metoxi-2-{1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il}-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

Una disolución de cloruro de acrililo (30 µl, 0,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a 4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-*N*²-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 136**, 154 mg, 0,36 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH. Después, la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, la mezcla se diluyó con 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂, y la disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y después se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (104 mg, 60%) un sólido amarillo pálido tras la trituración con éter dietílico/heptano; RMN ¹H: 1,76-1,84 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,32-2,39 (2H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 2,96-2,99 (2H, m), 3,08 (2H, t), 3,90 (3H, s), 4,11 (2H, t), 5,65-5,76 (2H, m), 6,21 (1H, d), 6,49 (1H,

dd), 6,84 (1H, s), 7,07 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,32-8,37 (2H, m), 9,33 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 486,73.

Ejemplo 46: N-(2-{3-Dimetilaminoazetidín-1-il}-6-metoxi-4-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidín-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

5 Una disolución de cloruro de acrililo (22,5 mg, 0,25 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidín-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 139**, 108 mg, 0,25 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La disolución se agitó durante 10 minutos mientras se enfriaba mediante el baño, después se dejó calentar hasta r.t., y después se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat., con salmuera, y después se secó (MgSO₄). La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (56 mg, 46%) como un sólido marrón tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 1,75-1,82 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,08 (6H, s), 2,98-3,09 (3H, m), 3,54 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,93 (2H, t), 4,09 (2H, t), 5,69 (1H, dd), 6,18-6,25 (2H, m), 6,49 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,26 (1H, d), 9,24 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 489,63.

15 **Ejemplo 47: N-(4-Metoxi-2-{8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octán-2-il}-5-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidín-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

20 Una disolución de cloruro de acrililo (42 µl, 0,52 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a 4-metoxi-6-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octán-2-il)-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidín-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 141**, 240 mg, 0,52 mmoles) y DIPEA (0,099 ml, 0,57 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (135 mg, 50%) como un sólido amarillo tras la trituración con CH₃CN; RMN ¹H: 1,61-1,74 (2H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,03 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,61 (2H, t), 3,01 (2H, t), 3,60 (2H, d), 3,84 (3H, s), 3,89 (2H, d), 4,09 (2H, t), 5,70 (1H, d), 6,14-6,30 (2H, m), 6,47 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,26 (1H, d), 9,26 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 515,7.

25 **Ejemplo 48: N-(4-Metoxi-2-{1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il}-5-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

30 Una disolución de cloruro de acrililo (37 µl, 0,45 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,32 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a 4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 143**, 189 mg, 0,43 mmoles) en CH₂Cl₂ (5,8 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH. La mezcla se agitó durante 0,5 h, y después se diluyó con 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂. La disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (67 mg, 32%) como un sólido amarillo pálido tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,29 (3H, s), 2,36-2,41 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,98-3,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,69-5,73 (2H, m), 6,22 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 7,20-7,28 (3H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,33-8,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,34 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 495,70.

35 **Ejemplo 49: N-(4-Metoxi-2-{8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octán-2-il}-5-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

40 Una disolución de cloruro de acrililo (24 µl, 0,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a 4-metoxi-6-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octán-2-il)-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 146**, 140 mg, 0,30 mmoles) y DIPEA (57 µl, 0,33 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (43 mg, 28%) como un sólido beige tras la trituración con CH₃CN; RMN ¹H: 1,63-1,76 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,64 (2H, d), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,93 (2H, d), 5,70 (1H, dd), 6,21 (1H, dd), 6,26 (1H, s), 6,50 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,16-7,29 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,31-8,39 (2H, m), 9,24 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 524,7.

45 **Ejemplo 50: N-(2-{(3S)-3-Dimetilaminopirrolidín-1-il}-4-metoxi-5-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida**

50 Una disolución de cloruro de acrililo (1M en CH₂Cl₂, 0,36 ml, 0,36 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución de 4-[(3S)-3-dimetilaminopirrolidín-1-il]-6-metoxi-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 148**, 183 mg, 0,40 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) a -10°C durante un período de 2 minutos en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, y después se dejó calentar hasta r.t. durante 20 minutos. La mezcla se lavó entonces con NaHCO₃ sat. (2 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 3-25% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio un aceite que cristalizó más tarde. Este sólido se trituró y se lavó con EtOAc (3 ml) para dar el compuesto del título (67 mg, 33%) como un sólido amarillo pálido; RMN ¹H: 1,77 (1H, m), 2,08 (1H, s), 2,18 (6H, s), 2,72 (1H, m), 3,17 (1H, s), 3,21 (2H, d), 3,32-3,45 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,22 (1H, d), 6,48-6,58 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,20 (3H, m), 7,51 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H,

d), 8,39 (1H, s), 9,33 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512,7.

Ejemplo 51: N-[4-Metoxi-2-[1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil]prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililoilo (20 µl, 0,25 mmoles) se añadió gota a gota a 4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-*N*'-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 150**, 180 mg, 0,42 mmoles) y trietilamina (73 µl, 0,53 mmoles) en THF (3 ml) a -5°C durante un período de 1 minuto en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,25 h. Se consideró que la reacción estaba incompleta, así que se añadió gota a gota más cloruro de acrililoilo (10 µl, 0,125 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos adicionales. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) más unas pocas gotas de CH₃OH. Esta disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró a través de una almohadilla de sílice de 1 g, eluyendo con CH₂Cl₂-CH₃OH 4:1. El eluyente que contenía producto deseado se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 5-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (31 mg, 14%) como un sólido cristalino de color crema; RMN ¹H: 2,33 (3H, s), 2,40 (2H, s), 2,57 (2H, d), 3,03 (2H, s), 3,89 (3H, s), 5,70 (2H, m), 6,17 (1H, m), 6,46 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,47 (1H, t), 8,12 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,81 (2H, m), 9,36 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 482.

Ejemplo 52: N-{2-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-4-metoxi-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililoilo (64 µl, 0,79 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a 4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-*N*-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 153**, 336 mg, 0,76 mmoles) en CH₂Cl₂ (11 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH. La mezcla se agitó durante 0,5 h, y después se diluyó con 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂. La disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (296 mg, 79%) como un sólido naranja tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 1,70-1,81 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,68-2,76 (1H, m), 3,17-3,27 (3H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 3,84 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,17 (1H, dd), 6,51 (1H, dd), 6,56 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,40-7,45 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,78 (1H, d), 9,35 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 499,69.

Ejemplo 53: N-{2-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-4-metoxi-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililoilo (49 µl, 0,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,77 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-*N*-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 156**, 246 mg, 0,57 mmoles) en CH₂Cl₂ (8,3 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH. La mezcla se agitó durante 0,5 h, y después se diluyó con 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂. La disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (182 mg, 66%) como un sólido amarillo tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,09 (6H, s), 3,04-3,12 (1H, m), 3,55-3,60 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,67 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,26 (1H, s), 6,48 (1H, dd), 7,05 (1H, td), 7,20 (1H, d), 7,41-7,46 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,43 (1H, br d), 8,75 (1H, s), 8,77 (1H, d), 9,29 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 485,69.

Ejemplo 54: N-{2-[2-Dimetilaminoetil-metilamino]-4-metoxi-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil}prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililoilo (63 µl, 0,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (3,60 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a *N*'-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*'-metil-*N*'-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 158**, 320 mg, 0,74 mmoles) en CH₂Cl₂ (10,8 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH. La mezcla se agitó durante 0,5 h, y después se diluyó con 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂. La disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (228 mg, 63%) como un sólido rosa pálido tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,22 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,74 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,82 (3H, s), 5,73 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,41 (1H, dd), 7,02-7,06 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,29-7,34 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,75-8,79 (2H, m), 8,82 (1H, s), 10,06 (1H, br s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 487,72.

Ejemplo 55: N-[2-[(3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolol[3,4-b]pirrol-1-il]-4-metoxi-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil]prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrililoilo (13 mg, 0,14 mmoles) en THF (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 4-[(3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolol[3,4-b]pirrol-1-il]-6-metoxi-*N*-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 160**, 100 mg, 0,13 mmoles) en THF (3 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH hasta aproximadamente -15°C. La mezcla se agitó durante 1 h y se dejó calentar hasta -0°C. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), y la disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). La disolución acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml), y las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación parcial mediante FCC, eluyendo con 0-3,5% de amoníaco metanólico

7N en CH₂Cl₂, proporcionó algo del compuesto del título. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-1,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (33 mg, 49%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,77 (1H, s), 1,94-2,15 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,29 (1H, d), 2,39-2,48 (1H, m), 2,87 (1H, s), 3,11-3,20 (1H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,26-4,34 (1H, m), 5,68 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,53 (1H, dd), 6,67 (1H, s), 7,04 (1H, td), 7,21 (1H, d), 7,36-7,43 (1H, m), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,73-8,79 (2H, m), 9,41 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 511,16.

Ejemplo 56: N-(4-Metoxi-2-[8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il]-5-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrilóilo (0,766 ml, 0,77 mmoles, 1,0 M en CH₂Cl₂) se añadió gota a gota durante 10 minutos a 4-metoxi-6-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-N²-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 162**, 333 mg, 0,73 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml), que se enfrió en un baño de hielo/CH₃OH. La mezcla se agitó entonces durante 0,5 h, y después se diluyó con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂. La disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (193 mg, 52%) como un sólido beige tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 1,69 (2H, dt), 2,03-2,08 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,65 (2H, d), 3,83 (3H, s), 3,94 (2H, d), 5,68 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,25 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 7,06 (1H, td), 7,19 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,78 (1H, d), 9,25 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 511,34.

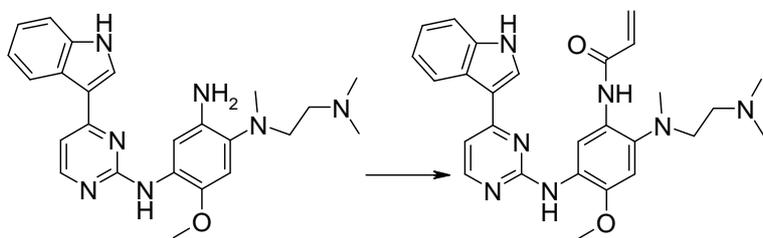
Ejemplo 57: N-(2-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-5-[(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrilóilo (0,604 ml, 1M en CH₂Cl₂, 0,60 mmoles) se añadió gota a gota a 4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-N-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 164**, 268 mg, 0,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) y 10 ml DMA, que se enfrió hasta -5°C. La mezcla resultante se agitó a -5°C durante 1 h, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (25 ml), con agua (25 ml), y después con salmuera sat. (4 x 25 ml), y después se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-30% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (135 mg, 45%) como un sólido beige; RMN ¹H (CDCl₃) 1,98 (1H, s), 2,18 (1H, d), 2,94 (1H, s), 3,11 (4H, d), 3,88 (3H, s), 5,73 (1H, d), 6,40 (2H, d), 6,76 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,22-7,24 (1H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,56 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 498.

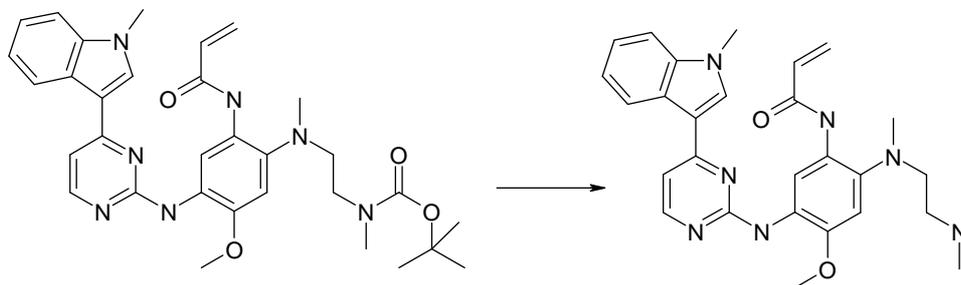
Ejemplo 58: N-(2-[3-Dimetilaminoazetidín-1-il]-5-[(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil)prop-2-enamida

Una disolución de cloruro de acrilóilo (0,522 ml, 1M en CH₂Cl₂, 0,52 mmoles) se añadió gota a gota a 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-N-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 166**, 224 mg, 0,52 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), y la mezcla se agitó entonces a -5°C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y la disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (25 ml), con agua (25 ml), y después con salmuera sat. (25 ml), y después se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-30% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (46 mg, 18%) como un sólido beige; RMN ¹H: 2,09 (6H, d), 3,09 (1H, s), 3,56 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,68 (1H, dd), 6,20 (1H, dd), 6,26 (1H, s), 6,50 (1H, dd), 7,14 (2H, dt), 7,18 (1H, t), 7,40-7,46 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,38 (1H, d), 9,34 (1H, s), 11,76 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 484.

Ejemplo 59: N-(2-[2-Dimetilaminoetil-metilamino]-5-[(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil)prop-2-enamida



Una disolución de cloruro de acrilóilo (0,584 ml, 1M en CH₂Cl₂, 0,58 mmoles) se añadió gota a gota a N¹-(2-dimetilaminoetil)-N²-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-5-metoxi-N¹-metilbenceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 168**, 252 mg, 0,58 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), y la mezcla se agitó entonces a -5°C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y la disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (25 ml), con agua (25 ml), y después con salmuera sat. (25 ml), y después se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-30% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (76 mg, 27%) como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) 2,25 (6H, s), 2,27-2,34 (3H, m), 2,69 (3H, s), 2,84-2,94 (2H, m), 3,87 (3H, s), 5,68 (1H, dd), 6,40 (1H, d), 6,48 (1H, dd), 6,78 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,08-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, dd), 7,65 (1H, s), 8,12 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,59 (1H, s), 9,74 (1H, s), 9,97 (1H, s), 10,24 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 486.

Ejemplo 60: N-(4-Metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-2-[metil-(2-metilaminoetil)amino]fenil)prop-2-enamida

5 Una solución de *N*-[2-[[5-metoxi-4-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-(prop-2-enoilamino)fenil]-metilamino]etil]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 170**, 321 mg, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y TFA (2 mL) se agitó a r.t. durante 0,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₃OH/CH₂Cl₂ al 10% . La solución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Tras purificar por FCC, eluyendo con un 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂ se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 41%) como un sólido de color amarillo pálido después de añadir éter dietílico; RMN ¹H: 2,35 (3H, s), 2,58-2,62 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,85-2,89 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,74 (1H, dd), 6,28 (1H, dd), 6,59 (1H, dd), 6,99 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,21-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,66 (1H, s), 9,16 (1H, s), 10,33 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 486,55.

Intermedio 1: 4-Metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-*N'*-(5-metil-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

15 Una mezcla de *N*-[2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitrofenil]-5-metil-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 2**, 279 mg, 0,59 mmoles), hierro (198 mg, 3,55 mmoles) y NH₄Cl (22,16 mg, 0,41 mmoles) en etanol (10,5 ml) y agua (3,50 ml) se calentó a reflujo durante 0,75 h. Después se añadieron más NH₄Cl (22,16 mg, 0,41 mmoles) y hierro (198 mg, 3,55 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h adicionales. Después, la mezcla se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2-10% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (150 mg, 57%) como un sólido cristalino beige tras la trituración con THF, y lavando el sólido resultante con éter dietílico; RMN ¹H: 2,30 (3H, s), 2,40 (5H, m), 2,59 (2H, t), 3,01 (2H, d), 3,73 (3H, s), 4,27 (2H, s), 5,71 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,35-7,49 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,50-8,63 (2H, m), 8,81 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 442.

Intermedio 2: *N*-[2-Metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitro-fenil]-5-metil-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

25 Una disolución de 3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina (**Intermedio 5**, 271 mg, 1,00 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (271 mg, 1,43 mmoles) y 2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitroanilina (**Intermedio 3**, 250 mg, 0,95 mmoles) se calentaron en 2-pentanol (12 ml) a reflujo en N₂ durante 30 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo se disolvió en CH₃OH. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (columna SCX), eluyendo con 7M amoníaco metanólico, dio el compuesto del título (283 mg, 63%) como un polvo naranja tras la trituración con CH₃CN. RMN ¹H: 2,28-2,36 (5H, m), 2,44 (3H, s), 2,60 (2H, t), 3,00 (2H, d), 4,00 (3H, d), 5,64 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,40 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,87 (1H, s); *m/z* ES⁻ MH⁻ 470.

Intermedio 3: 2-Metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitroanilina

35 Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 4**, 1,112 g, 4,5 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina (1,004 g, 4,50 mmoles) y K₂CO₃ (2,488 g, 18,00 mmoles) se agitó en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante 0,25 h. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,052 g, 0,05 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar una mezcla acuosa. Esta mezcla se disolvió en EtOAc y agua, y las fases se separaron. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc. Después, las disoluciones orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con HCl 2M (40 ml). Las disoluciones acuosas se basificaron con Na₂CO₃ 2M (50 ml), y se extrajeron con EtOAc (3 x 40 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y amoníaco metanólico 2N (10:1, 10 ml), y la disolución se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite que cristalizó subsiguientemente. La trituración con isohexano y éter dietílico (1:1, 5 ml) y la recolección del sólido resultante mediante filtración dio el compuesto del título (1,093 g, 92%) como un sólido cristalino amarillo; RMN ¹H: 2,23 (2H, dd), 2,27 (3H, s), 2,53 (2H, t), 2,93 (2H, d), 3,87 (3H, s), 5,27 (2H, s), 5,42-5,53 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,23 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 264.

Intermedio 4: 4-Bromo-2-metoxi-5-nitroanilina

El ácido sulfúrico al 85% se preparó añadiendo con precaución ácido sulfúrico al 98% (13 ml) a hielo (2 g). Se añadió

5 nitrato de guanidina (1,221 g, 10,00 mmoles) en porciones durante un período de 10 minutos a una mezcla fría (0-5°C) de 4-bromo-2-metoxianilina (2,020 g, 10 mmoles) en ácido sulfúrico al 85% (15,68 ml, 250,00 mmoles). La mezcla azul oscura resultante se agitó a 0-5°C durante 0,75 h, y después se vertió muy lentamente en una mezcla bien agitada de NaOH ac. al 50% (40 ml) y hielo (120 g). Se recogió un precipitado naranja mediante filtración, se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al aire. Este material se disolvió en éter dietílico (100 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice. La disolución resultante se diluyó con isohexano, y se purificó mediante cristalización evaporativa en éter dietílico/isohexano para dar el compuesto del título (1,821 g, 74%) como un sólido cristalino naranja; RMN ¹H: 3,90 (3H, s), 5,52 (2H, s), 7,14 (1H, s), 7,32 (1H, s).

Intermedio 5: 3-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina

10 Se añadió K₂CO₃ (10,60 g, 76,68 mmoles) a una mezcla de 4-[(E)-2-butoxietenil]-2-cloro-5-metilpirimidina (**Intermedio 6**, 6,95 g, 30,67 mmoles) y yoduro de 1-aminopiridinio (9,19 g, 41,40 mmoles) en DMF (40 ml) a r.t. La suspensión azul oscura resultante se agitó a r.t. durante 3 días (se volvió de color rojo intenso), y después se calentó a 110°C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 ml) más un poco de CH₂Cl₂. Esta disolución se lavó con agua (100 ml), y la disolución de lavado acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 100 ml) y salmuera sat. (50 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (100 ml) y se filtró a través de una almohadilla de sílice de 30 g. La disolución eluida se concentró a vacío, y el residuo se lavó con CH₃OH a -70°C para dar el compuesto del título (2,223 g, 30%) como un sólido cristalino beige; RMN ¹H: 2,53 (3H, s), 7,22 (1H, m), 7,64 (1H, m), 8,53-8,59 (2H, m), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, d); m/z ES⁺ MH⁺ 245.

20 **Intermedio 6: 4-[(E)-2-Butoxietenil]-2-cloro-5-metilpirimidina**

Se añadió en una porción diacetoxipaladio (0,482 g, 2,15 mmoles) a una mezcla de 1-(viniloxi)butano (11,91 ml, 92,02 mmoles), 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (5 g, 30,67 mmoles) y trietilamina (4,51 ml, 32,21 mmoles) en polietilenglicol 200 desgasificado (25 ml) en N₂. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 18 h. Después, la mezcla se enfrió, y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se diluyeron con heptano (115 ml), y se filtraron a través de un tapón de sílice de 75 g, eluyendo con éter dietílico/heptanos 2:1 para dar el compuesto del título (8,62 g, 124%) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 0,92 (3H, t), 1,35-1,43 (2H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 2,17 (3H, d), 4,06 (2H, t), 5,93 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,33 (1H, d); m/z ES⁺ MH⁺ 226.

30 **Intermedio 7: N'-[5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,3-diamina**

Se añadió NaOH (2M, 1,488 ml, 2,98 mmoles) en una porción a una mezcla de N'-{4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloropirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 8**, 283 mg, 0,47 mmoles) en CH₃OH (6 ml) a r.t. en N₂. La disolución resultante se agitó a reflujo durante 0,5 h. Después se añadió hielo seco, y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con CH₂Cl₂/CH₃OH (4:1, 20 ml), se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar un residuo. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (102 mg, 47%) como un polvo amarillo pálido; RMN ¹H: 2,30 (3H, s), 2,41 (2H, s), 2,60 (2H, t), 3,02 (2H, d), 3,70 (3H, s), 4,27 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,17-7,23 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,48 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,49 (1H, s), 11,85 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 460.

40 **Intermedio 8: N'-{4-[1-(Bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloropirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,3-diamina**

45 Una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloro-N-[2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-nitrofenil]pirimidin-2-amina (**Intermedio 9**, 349 mg, 0,47 mmoles), hierro (157 mg, 2,82 mmoles) y NH₄Cl (17,60 mg, 0,33 mmoles) en etanol (9 ml) y agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. Después se añadieron CH₂Cl₂ (20 ml) y CH₃OH (2 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos, y después se filtró. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (396 mg, 140%) como una espuma verde que se usó sin purificación adicional. m/z ES⁺ MH⁺ 601.

Intermedio 9: 4-[1-(Bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloro-N-[2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-nitrofenil]pirimidin-2-amina

50 Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)indol (**Intermedio 10**, 384 mg, 0,95 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (271 mg, 1,43 mmoles) y 2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-nitroanilina (**Intermedio 3**, 250 mg, 0,95 mmoles) se calentó en 2-pentanol (12 ml) a reflujo en N₂ durante 24 h. Después se añadió más ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,090 g, 0,48 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h adicionales. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂, CH₃OH y EtOAc (10 ml, 3 ml y 3 ml). Esta disolución se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 4-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (415 mg, 56%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 2,29 (1,95H, s), 2,52 (0,7H, m), 2,73 (2,6H, s), 3,18 (1,4H, m), 3,57 (2H, s), 3,96 (3H, s), 5,68 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,11 (1,3H, d), 7,26 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,49 (1,3H, d), 7,64 (2H, t), 7,73 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,07-8,15 (2H, m), 8,19

(1H, d), 8,64 (2H, d), 8,70 (1H, s), 8,97 (1H, s); (el espectro parece mostrar una mezcla de rotámeros, que surgen debido a rotación restringida de los enlaces en la molécula) *m/z*: ES⁺ MH⁺ 631.

Intermedio 10: 1-(Bencenosulfonil)-3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)indol

5 Se añadió *terc*-butóxido de sodio (529 mg, 5,50 mmoles) en porciones, durante un período de 2 minutos, a una mezcla de 3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-1*H*-indol (**Intermedio 11**, 1,321 g, 5,0 mmoles) y cloruro de bencenosulfonilo (0,645 ml, 5,00 mmoles) en DMF (30 ml) a r.t. en N₂. La disolución resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadieron más cloruro de bencenosulfonilo (0,064 ml, 0,50 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (0,053 g, 0,055 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 0,25 h adicionales. La reacción se paralizó mediante la adición de CH₃OH (6 ml), y se neutralizó mediante la adición de peletes de CO₂ sólido hasta alcanzar pH = 7. Después, el disolvente se eliminó a *vacío*, y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). Esta disolución se filtró a través de una almohadilla de sílice de 20 g, y la disolución eluida se diluyó con isohexano (50 ml). Esta disolución se concentró a *vacío* para dar un volumen de 70 ml, y después se enfrió. El precipitado cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con isohexano/CH₂Cl₂ (4:1, 50 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto del título (923 mg, 46%) como un sólido cristalino blancuzco, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 7,39-7,53 (2H, m), 7,64 (2H, t), 7,75 (1H, t), 8,04 (1H, d), 8,11-8,17 (2H, m), 8,28 (1H, d), 8,79 (1H, s), 9,00 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 404.

Intermedio 11: 3-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-1*H*-indol

20 Se añadió gota a gota durante 10 minutos CH₃MgBr (3,2M en 2-metiltetrahydrofurano, 3,37 ml, 10,79 mmoles) a una disolución de indol (1,28 g, 10,79 mmoles) en THF (6 ml) a 0°C. La disolución se agitó entonces a 0-2°C durante 0,5 h. Después se añadió gota a gota 2,4,5-tricloropirimidina (1 g, 5,40 mmoles), dando como resultado una disolución amarilla. El baño de hielo se retiró, y después la disolución se agitó a r.t. durante 1 h, dando como resultado una disolución roja. La mezcla se calentó hasta 60°C, y después se agitó a 60°C durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió hasta r.t. y se añadió gota a gota ácido acético (634 µl, 11,06 mmoles). Se añadieron agua (9,90 ml) y THF (2 ml), y después la mezcla se agitó durante 20 minutos a 60°C, dando como resultado una disolución bifásica. Las capas se separaron, y se añadió heptano (11 ml) a la disolución orgánica, dando como resultado la cristalización de un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con heptano (2 ml), y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (1,015 g, 66%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 7,24-7,32 (2H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 8,52-8,55 (1H, m), 8,71-8,73 (2H, m), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 264, 266.

Intermedio 12: *N*'-[4-(1*H*-Indol-3-il)-5-metilpirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina

30 Una mezcla de 4-(1*H*-indol-3-il)-*N*'-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-5-metilpirimidin-2-amina (**Intermedio 13**, 157 mg, 0,33 mmoles), hierro (111 mg, 1,99 mmoles) y NH₄Cl (12,41 mg, 0,23 mmoles) se calentó en etanol (6 ml) y agua (2 ml) a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a *vacío* para dar una suspensión espesa. Después se añadieron CH₂Cl₂ (100 ml) y CH₃OH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂ (50 ml) y CH₃OH (5 ml), y las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (113 mg, 77%) como una película seca amarilla pálida; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 444,53.

Intermedio 13: 4-(1*H*-Indol-3-il)-*N*'-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-5-metilpirimidin-2-amina

40 Una mezcla de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitroanilina (**Intermedio 14**, 204 mg, 0,77 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (291 mg, 1,53 mmoles) y 3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-indol (**Intermedio 17**, 192 mg, 0,77 mmoles) se calentaron a 120°C en 2-pentanol (15 ml) durante 24 h, dando como resultado una suspensión marrón oscura. La mezcla se concentró entonces a *vacío*, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH (50 ml y 5 ml), y esta disolución se concentró sobre sílice a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (157 mg, 43%) como una goma naranja; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 474,24.

Intermedio 14: 2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitroanilina

45 Se disolvió *N*'-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 15**, 1,4 g, 3,82 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), y después se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a r.t., y después se concentró a *vacío*. El residuo resultante se disolvió en CH₃OH, se absorbió sobre una columna SCX, se lavó con CH₃OH, y se eluyó con amoníaco metanólico. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,6 g, 59%) como un aceite naranja que cristalizó al dejar reposar; RMN ¹H: 2,22 (3H, s), 2,39-2,47 (4H, m), 2,87-2,97 (4H, m), 3,88 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,20 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 267,5.

Intermedio 15: *N*'-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]carbamato de *terc*-butilo

55 Se suspendió ácido 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzoico (**Intermedio 16**, 1,5 g, 5,08 mmoles) en una mezcla de *t*-butanol (20 ml) y DIPEA (1,318 ml, 7,62 mmoles), y después se añadió azida difenilfosforílica (1,642 ml, 7,62 mmoles). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a *vacío*. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (Na₂SO₄) y se concentró a *vacío*. La

purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (1,45 g, 78%) como un aceite naranja, que cristalizó al dejar reposar; RMN ¹H: 1,45 (9H, s), 2,23 (3H, s), 2,41-2,49 (4H, m), 2,99-3,07 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,74 (1H, s), 8,24-8,32 (2H, m); *m/z* ES⁺ MH⁺ 367,3.

Intermedio 16: Ácido 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzoico

5 Se añadió 1-metilpiperazina (0,962 ml, 8,67 mmoles) a una suspensión de ácido 2-metoxi-4,5-dinitrobenzoico (2,0 g, 8,26 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1,5 h, y después a 75°C durante 3 h. Se añadieron 0,5 equivalentes adicionales de 1-metilpiperazina, y la mezcla se calentó toda la noche. Después, la mezcla se dejó enfriar y reposar. Se formó un sólido cristalino, que se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó en el filtro para dar el compuesto del título (1,87 g, 77%) como un sólido cristalino amarillo; RMN ¹H: 2,25 (3H, s), 2,45-2,49 (4H, m), 3,13-3,21 (4H, m), 3,93 (3H, s), 6,63 (1H, s), 8,32 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 296,5.

Intermedio 17: 3-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-indol

15 Se añadió gota a gota durante 10 minutos CH₃MgBr (3,2M en 2-metil tetrahydrofurano, 3,76 ml, 12,02 mmoles) a una disolución de indol (1,42 g, 12,02 mmoles) en THF (4,9 ml) a 0°C. La disolución se agitó entonces a 0-2°C durante 0,5 h. Después se añadió gota a gota una disolución de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1 g, 6,01 mmoles) en THF (3 ml) a la disolución. Después, el baño de hielo se retiró, la disolución se agitó después a r.t. durante 1 h, y después a 60°C durante 21 h. Mientras todavía estaba a 60°C, se añadió gota a gota ácido acético (708 µl, 12,32 mmoles), seguido de agua (10 ml). La suspensión bifásica resultante se agitó a 60°C durante 0,5 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (5 ml), y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (805 mg, 50%) como un sólido blanco; RMN ¹H: 2,49 (3H, s), 7,20-7,28 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 8,20 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,51-8,54 (1H, m), 12,10 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 244.

Intermedio 18: N-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina

25 Una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 19**, 145 mg, 0,28 mmoles), hierro (95 mg, 1,71 mmoles) y NH₄Cl (11,4 mg, 0,21 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (6 ml) y agua (2 ml) durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró usando 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 15 minutos, y después la mezcla se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo usando 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml), y la mezcla se filtró. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (112 mg, 82%) como una goma amarilla; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,83-1,96 (1H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,82-2,92 (1H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,84 (3H, s), 6,72 (1H, s), 6,96 (1H, td), 7,38 (1H, ddd), 7,52 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,55-8,60 (1H, m), 8,65 (1H, dd), 8,94 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 479,5.

Intermedio 19: 5-Cloro-N-(4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

35 Se añadió dihidrocloruro de (3R)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (90 mg, 0,48 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 200 mg, 0,48 mmoles) y DIPEA (0,250 ml, 1,45 mmoles) en DMA (3 ml). Esta mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH y se absorbió sobre una columna SCX, se lavó con CH₃OH, y se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (149 mg, 61%) como una espuma naranja; RMN ¹H: 1,76-1,89 (1H, m), 2,14-2,25 (7H, m), 2,69-2,84 (1H, m), 3,12-3,27 (3H, m), 3,41-3,53 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,13 (1H, td), 7,26-7,38 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,40-8,43 (2H, m), 8,73 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 509,5.

Intermedio 20: 5-Cloro-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

45 Una mezcla de 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio 21**, 1,4 g, 5,28 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 23**, 1,032 g, 5,55 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,105 g, 5,81 mmoles) se calentó a 125°C en 2-pentanol (40 ml) durante 18 h. Después, la mezcla se enfrió, y se recogió un sólido mediante filtración. El sólido se lavó con CH₃OH y éter dietílico, y después se secó en el filtro para dar el compuesto del título (1,73 g, 79%) como un polvo amarillo; RMN ¹H: 3,98 (3H, s), 7,16 (1H, td), 7,33-7,48 (2H, m), 8,49 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,90 (1H, s), 8,96 (1H, s).

Intermedio 21: 3-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina

55 Se añadieron K₂CO₃ (20,82 g, 150,65 mmoles) y KOH (16,91 g, 301,31 mmoles) en una porción a una mezcla de (*E*)-4-(2-butoxivinil)-2,5-dicloropirimidina (**Intermedio 22**, 74,46 g, 301,31 mmoles) y yoduro de 1-aminopiridinio (66,9 g, 301,31 mmoles) en DMSO (1,415 l) a r.t. La mezcla se agitó a r.t. durante 1,5 h, y después a 90°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (5 l), y se agitó durante 0,5 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (5 l). La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de EtOAc en CH₂Cl₂, dio el compuesto del

título (16,2 g, 20%) como un sólido de color crema tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 7,29 (1H, td), 7,74 (1H, ddd), 8,58 (1H, dt), 8,82 (1H, s), 8,98 (1H, dt), 9,10 (1H, s). *m/z* ES⁺, MH⁺ 264,89.

Intermedio 22: 4-[(E)-2-Butoxietenil]-2,5-dicloropirimidina

5 Se añadió 1,4-dioxano desgasificado (600 ml) a acetato de paladio(II) (4,80 g, 21,37 mmoles) en N₂. Después se añadieron *n*-butil vinil éter (275 ml, 2,137 moles), 2,4,5-tricloropirimidina (200 g, 1,069 moles) y DIPEA (194 ml, 1,122 moles). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 22,5 h, y después se enfrió hasta 30°C. Después se añadieron acetato de paladio (2,40 g, 10,68 mmoles), *n*-butil vinil éter (138 ml, 1,068 moles) y DIPEA (97 ml, 561 mmoles). Después, la mezcla se calentó hasta 80°C durante 4 h, y después se dejó enfriar hasta r.t. toda la noche. Después, la mezcla se añadió a agua (2 l), y después se añadió salmuera sat. (2 l). Las fases se separaron, y la disolución acuosa se extrajo con metil-*tert*-butiléter (2 x 1 l). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, dando como resultado una emulsión que no se podía separar. Se filtró todo, y después las dos fases se separaron. La disolución orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró para dar un aceite marrón (240 g). Este material se dividió en dos lotes, y cada uno se purificó mediante FCC, eluyendo con 0-100% de heptano en CH₂Cl₂, para dar el compuesto del título (130 g, 49%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: 0,89-0,97 (3H, t), 1,33-1,45 (2H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 4,13 (2H, t), 6,08 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,64 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 247,41.

Intermedio 23: 4-Fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina

20 Se añadió en porciones 4-fluoro-2-metoxianilina (2,4 g, 17,00 mmoles) a H₂SO₄ concentrado (15 ml) que se enfrió en un baño de hielo/agua, y en el que la temperatura se mantuvo por debajo de 15°C durante la adición. La mezcla se agitó hasta que todo el sólido que se formó se había disuelto. Se añadió en porciones KNO₃ (0,815 ml, 17,00 mmoles) de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla se agitó toda la noche, y después se vertió en hielo/agua. La mezcla se basificó con NH₄OH concentrado. El sólido resultante se separó por filtración, y después se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 50-0% de heptano en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (2,450 g, 77%) como un sólido cristalino amarillo; RMN ¹H: 3,91 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,35 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 187,4.

Intermedio 24: N-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina

25 Una mezcla de 5-cloro-*N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 25**, 265 mg, 0,54 mmoles), hierro (179 mg, 3,21 mmoles) y NH₄Cl (20,05 mg, 0,37 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (6 ml) y agua (2 ml) durante 1 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (235 mg, 94%) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,13 (6H, s), 3,07 (1H, s), 3,50 (2H, t), 3,66 (3H, s), 4,00 (3H, t), 4,05 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,3-7,39 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,80 (1H, d), 8,93 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 465,25.

Intermedio 25: 5-Cloro-*N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

30 Se añadió DIPEA (0,341 ml, 1,96 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 254 mg, 0,61 mmoles) y dihidrocloruro de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 106 mg, 0,61 mmoles) en DMA (4 ml), y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 0,5 h. Después se añadió más *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (35 mg, 0,19 mmoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h adicionales, y después se dejó a r.t. toda la noche. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (310 mg, 102%) como un sólido naranja, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,14 (6H, s), 3,08-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, dd), 3,89 (3H, s), 4,02-4,11 (2H, m), 6,28 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,30-7,39 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,37 (1H, br s), 8,42 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,94 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 495,56.

Intermedio 26: Sal del hidrocloreuro de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina

35 Se añadió lentamente HCl en éter dietílico (200 ml) a una disolución de 3-dimetil-aminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 27**, 62 g, 0,31 moles) en éter dietílico (100 ml), y la mezcla se agitó durante 40 min. a r.t. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar la sal del título (50 g, 119%) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,66 (6H, s), 4,00-4,05 (2H, m), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 2H).

Intermedio 27: 3-Dimetilaminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

55 A una disolución de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 28**, 100 g, 1,0 moles) y trietilamina (487 ml, 3,5 moles) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato de *tert*-butilo (326 g, 1,5 moles) a 0°C. La mezcla se agitó entonces a r.t. durante 5 h. Después, la mezcla se lavó con agua (4 x 500 ml), y la disolución orgánica se secó

(Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC dio el compuesto del título (62 g, 31%).

Intermedio 28: *N,N*-Dimetilazetidín-3-amina

Se añadió carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (118 g, 0,83 moles) a una disolución de 1-benzhidril-*N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 29**, 200 g, 0,75 moles) en dicloroetano (1 l), y la mezcla se puso a reflujo a 100°C durante 2 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se disolvió en CH₃OH (1 l), y esta mezcla se puso a reflujo a 90°C durante 2 h. La mezcla se concentró entonces para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio 29: 1-Benzhidril-*N,N*-dimetilazetidín-3-amina

Se añadió dimetilamina acuosa (1 l, 33%) a una disolución de metanosulfonato de (1-benzhidrilazetidín-3-ilo) (**Intermedio 30**, 260 g, 0,82 moles) en CH₃CN (1 l), y la mezcla se puso a reflujo a 100°C toda la noche. Después, la mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla se repartió entre agua (300 ml) y CH₂Cl₂ (300 ml), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC dio el compuesto del título (200 g, 92%) como un sólido marrón.

Intermedio 30: Metanosulfonato de (1-benzhidrilazetidín-3-ilo)

Una disolución de cloruro de metanosulfonilo (115 g, 1,01 moles) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 1-benzhidrilazetidín-3-ol (**Intermedio 31**, 200 g, 0,84 moles) y trietilamina (119 g, 1,17 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 l) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se paralizó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso. Las fases se separaron, y la disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (260 g, 98%) como un sólido blanco.

Intermedio 31: 1-Benzhidrilazetidín-3-ol

Se añadió DIPEA (129 g, 1 mol) a una disolución de 1-(benzhidrilamino)-3-cloropropan-2-ol (**Intermedio 32**, 276 g, 1 mol) en etanol (2 l) a 0°C, y después la mezcla se puso a reflujo a 90°C toda la noche. La mezcla se concentró entonces a vacío para dar el compuesto del título (179 g, 75%), que se pudo recristalizar en acetona y éter de petróleo.

Intermedio 32: 1-(Benzhidrilamino)-3-cloropropan-2-ol

Se añadió gota a gota 2-(clorometil)oxirano (92 g, 1 mol) a una disolución de difenil-metanamina (183 g, 1 mol) en CH₃OH (1 l) a 0°C, y después la mezcla se agitó a r.t. toda la noche. La mezcla se concentró entonces a vacío para dar el compuesto del título (201 g, 73%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio 33: *N*'-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-*N*'-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*'-metilbenceno-1,2,4-triamina

Una disolución de NH₄Cl (45 mg, 0,85 mmoles) en agua (10 ml) se añadió en una porción a una mezcla agitada de *N*'-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-*N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina (**Intermedio 34**, 600 mg, 1,21 mmoles) y hierro (405 mg, 7,24 mmoles) en etanol (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 3 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se mezcló con DMF (10 ml) y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 0,35M en CH₂Cl₂, y las fracciones puras se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (530 mg, 94%) como una goma marrón; RMN ¹H: 2,16 (6H, d), 2,38 (2H, t), 2,66 (3H, d), 2,92 (2H, t), 3,66 (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,27-7,4 (1H, m), 8,38 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 467.

Intermedio 34: *N*'-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-*N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina

Se añadió *N,N,N'*-trimetiletilendiamina (0,188 ml, 1,45 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 500 mg, 1,21 mmoles) y DIPEA (0,250 ml, 1,45 mmoles) en DMA (5 ml), y la mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH, y se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH, y se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (624 mg, 104%) como un sólido naranja, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,17 (6H, d), 2,89 (3H, d), 3,87-3,93 (3H, m), 6,84 (1H, s), 7,14 (1H, td), 7,31-7,38 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,69 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 497.

Intermedio 35: 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-Metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrol-3,2-*c*]pirrol-1-il]-*N*'-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina

Una mezcla de *N*-[4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrol-3,2-*c*]pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 36**, 155 mg, 0,30 mmoles), hierro (100 mg, 1,79 mmoles) y NH₄Cl

(11,2 mg, 0,21 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se filtró a través de decalita (un tipo de tierra de diatomeas), y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar una goma marrón. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (105 mg, 72%) como una goma; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,76-1,80 (1H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,48 (1H, dd), 2,59-2,63 (2H, m), 2,76-2,98 (2H, m), 3,46 (1H, dt), 3,78 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,07-4,10 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,94 (1H, td), 7,36 (1H, ddd), 7,51 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,93 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 491,29.

Intermedio 36: N-(4-[(3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol-3,2-c]-pirrol-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil)-5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina

Se añadió (3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]pirrol (**Intermedio 37**, 91 mg, 0,72 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 250 mg, 0,60 mmoles) y DIPEA (0,334 ml, 1,93 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 ml), y la mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla se absorbió sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio un material que se concentró a vacío y se disolvió en CH₃OH. La disolución resultante se absorbió sobre una columna SCX, y la columna se lavó con CH₃OH y después se eluyó con amoníaco metanólico 7N. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (155 mg, 49%) como un sólido gomoso naranja/rojo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,89 (1H, dd), 2,04-2,19 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,30-2,39 (1H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,68 (1H, t), 2,98-3,11 (1H, m), 3,23 (1H, t), 3,51-3,63 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,36-4,48 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,90-7,02 (1H, m), 7,31-7,43 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, dd), 8,53-8,57 (1H, m), 8,82 (1H, s), 8,93 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 521,45.

Intermedio 37: (3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol-3,4-b]pirrol

Se añadió paladio sobre carbón (10 g) a una disolución de (3aR,6aR)-5-metil-1-[(1R)-1-feniletíl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol-3,2-c]pirrol (**Intermedio 38**, 20 g, 0,087 moles) en etanol (500 ml) en N₂. La mezcla resultante se hidrogenó a 70°C/45 psi durante 24 h. Después, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10,9 g, 99%) como un sólido; RMN ¹H: 1,59-1,66 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,18 (s, 3H), 2,28-2,34 (2H, m), 2,46-2,47 (1H, m), 2,73 (2H, d), 3,00 (2H, m), 3,90 (2H, m).

Intermedio 38: (3aR,6aR)-5-Metil-1-[(1R)-1-feniletíl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol-3,2-c]pirrol

Se añadió formaldehído acuoso al 37% (1,6 l) a una disolución de (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-feniletíl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrol-3,2-c]pirrol (**Intermedio 39**, 108 g, 0,5 moles) en HCOOH (800 ml) a r.t., y después la mezcla se agitó a 70-80°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se basificó con NaOH sólido hasta pH~13. Esta mezcla se extrajo entonces con CH₂Cl₂ (2 x 2 l). Las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con hexanos/EtOAc 2:1 hasta 1:10, dio el compuesto del título (80 g, 70%) como un aceite rojo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,36 (3H, d), 1,65 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,54 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,40 (1H, m), 7,21-7,33 (5H, m).

Intermedio 39: (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-feniletíl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrol-3,2-c]pirrol

Una disolución de (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-feniletíl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol-3,2-c]pirrol-5-carboxilato de etilo (**Intermedio 40**, 300 g, 1,04 moles) en HCl concentrado (4 l, 37%) se puso a reflujo toda la noche. Después, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 l x 2). La disolución acuosa se ajustó hasta pH = 12-13 usando NaOH (sólido). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (150 g, 67%) como un aceite oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio 40: (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-Feniletíl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-pirrol-3,2-c]pirrol-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de N-(2-oxoetil)-N-prop-2-enilcarbamato de etilo (**Intermedio 41**, 466 g, 2,7 moles) y ácido 2-[(1R)-1-feniletíl]aminoacético (**Intermedio 43A**, 490 g, 2,7 moles) en tolueno (4 l) se puso a reflujo toda la noche. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con gasolina-EtOAc 10:1, dio el compuesto del título (300 g, 38%) como un aceite rojo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,10-1,40 (8H, m), 1,55 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,20-3,65 (5H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 7,25-7,38 (5H, m).

Intermedio 41: N-(2-Oxoetil)-N-prop-2-enilcarbamato de etilo

Una disolución de N-(2,2-dimetoxietil)-N-prop-2-enilcarbamato de etilo (**Intermedio 42**, 1218 g, 2,79 moles) en HCOOH (4,2 l) se puso a reflujo durante 0,5 h. Después se añadió hielo picado para paralizar la reacción, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 l x 3). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (3 l), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (480 g, 50%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,15-1,32 (3H, m), 3,89-4,00 (4H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 5,10 (2H, m), 5,73 (1H, m), 9,53 (1H, s).

Intermedio 42: N-(2,2-Dimetoxietil)-N-prop-2-enilcarbamato de etilo

Se añadió en porciones KOH machacado (1417 g, 25,3 moles) a una disolución de *N*-(2,2-dimetoxietil)carbamato de etilo (**Intermedio 43**, 1123 g, 6,3 moles) en tolueno (5 l). Después se añadieron a r.t. cloruro de benciltrietil-amonio (14,0 g, 0,06 moles) y bromuro de alilo (532 g, 4,4 moles). La mezcla se agitó entonces a r.t. toda la noche. Después, la mezcla se filtró, y la mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 l), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1218 g, 89%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,23 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,36 (6H, s), 3,92 (2H, d), 4,12 (2H, s), 4,47 (1H, d), 5,08 (2H, d), 5,73 (1H, s).

Intermedio 43: *N*-(2,2-Dimetoxietil)carbamato de etilo

Una disolución de NaOH (578,4 g, 14,46 moles) en H₂O (2 l) se añadió a una disolución de 2,2-dimetoxietanamina (800 g, 7,6 moles) en tolueno (2 l), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (825 g, 7,6 moles) mientras se mantenía la temperatura próxima a 10°C. La mezcla se agitó entonces a r.t. toda la noche. Después, las fases se separaron y la disolución acuosa se saturó con NaCl sólido. Después, esta disolución se extrajo con tolueno (1,25 l × 3). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,123 kg, 83%) como un aceite incoloro; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,17 (3H, t), 3,14 (2H, s), 3,32 (6H, s), 4,02-4,07 (2H, m), 4,30 (1H, t).

Intermedio 43A: Ácido 2-[(1*R*)-1-feniletil]amino}acético

Se puso a reflujo toda la noche 2-[(1*R*)-1-feniletil]amino}acetato de metilo (**Intermedio 44**, 587,0 g, 3,0 moles) en KOH acuoso (3,36 g, 0,06 moles disueltos en 2,5 l de agua). Después, las fases se separaron, y la disolución acuosa se lavó con EtOAc (3 × 1 l). Las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (490 g, 90%) como un sólido blanco; RMN ¹H: 1,48 (3H, d), 2,89 (1H, d), 3,00 (1H, d), 4,20 (1H, m), 7,37-7,43 (5H, m).

Intermedio 44: 2-[(1*R*)-1-Feniletil]amino}acetato de metilo

Se añadió gota a gota 2-bromoacetato de metilo (621 g, 4,1 moles) a una mezcla de (1*R*)-1-feniletanamina (410 g, 3,4 moles) y trietilamina (377 g, 3,7 moles) en EtOAc (4,5 l) a r.t. La mezcla se agitó entonces a 50-60°C toda la noche, y después se enfrió hasta r.t. La mezcla se lavó entonces con agua (800 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (587 g, 90%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,29 (3H, d), 3,13-3,24 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,68-3,71 (1H, m), 7,13-7,26 (5H, m).

Intermedio 45: *N*'-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)benzeno-1,3-diamina

Una mezcla de 5-cloro-*N*[2-metoxi-4-(5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 46**, 95 mg, 0,18 mmoles), hierro (61 mg, 1,09 mmoles) y NH₄Cl (7,32 mg, 0,14 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (10,5 ml) y agua (3,5 ml) durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™). El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Esta disolución se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2-6% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (30 mg, 34%) como una goma marrón; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 491,5.

Intermedio 46: 5-Cloro-*N*[2-metoxi-4-(5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Una mezcla de sal del dihidrocloruro de 5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano (**Intermedio 47**, 400 mg) en CH₃OH/agua se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH, y se eluyó con amoníaco metanólico. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron (precaución: el producto es volátil). Una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 250 mg, 0,60 mmoles), 5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano (91 mg, 0,72 mmoles) y DIPEA (0,365 ml, 2,11 mmoles) en DMA (3 ml) se calentó a 140°C durante 0,5 h en un microondas. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH y se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH y se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido. Este sólido se suspendió en CH₃OH, se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó para dar el compuesto del título (267 mg, 85%) como un sólido rojo; RMN ¹H: 1,63-1,78 (2H, m), 2-2,12 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,69 (2H, t), 3,77 (2H, d), 3,90 (3H, s), 4,13 (2H, d), 6,30 (1H, s), 7,14 (1H, td), 7,34 (1H, t), 8,12 (1H, s), 8,41-8,46 (2H, m), 8,74 (1H, s), 8,86 (1H, d), 8,96 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 521,46.

Intermedio 47: Sal del dihidrocloruro de 5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano

Una disolución 4M de HCl en EtOAc (120 ml) se preparó mediante adición de cloruro de acetilo (34 ml) a una disolución de etanol (28 ml) y EtOAc (58 ml). Después, esta disolución se añadió a una mezcla de 2-bencil-5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano (**Intermedio 48**, 48 g, 221,89 mmoles) y Pd(OH)₂ (34 g, 20% sobre carbón) en 1,5 l de CH₃OH. La mezcla se agitó entonces a 30°C a 55 psi de H₂ durante 24 h. Después, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar la sal del título (42,7 g, 96%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (*d*⁴-metanol) 1,98-2,11 (2H, m), 2,53 (2H, t), 3,02 (3H, s), 3,38 (2H, t), 4,17 (2H, d), 4,68 (2H, d).

Intermedio 48: 2-Bencil-5-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano

Se añadieron paraformaldehído (70,91 g, 787 mmoles) y trietilamina (119,5 g, 1,18 moles) a una mezcla de dihidrocloruro de 2-bencil-2,5-diazaespiro[3,4]octano (**Intermedio 49**, 65 g, 236,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (700 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h a 10°C. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110,8 g, 1,18 moles), y la mezcla se agitó durante 12 h a 15°C. Después, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml).

5 Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (51,1 g, 94%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) 1,75 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,64 (2H, d), 3,10 (2H, d), 3,28 (2H, d), 3,66 (2H, s), 7,22-7,62 (5H, m).

Intermedio 49: Dihidrocloruro de 2-bencil-2,5-diazaespiro[3,4]octano

10 Una disolución 4M de HCl en EtOAc (2 l) se añadió a una disolución de 2-bencil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 50**, 195 g, 644,8 mmoles) en EtOAc (0,5 l), y la mezcla se agitó durante 12 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó con *tert*-butilmetil éter (2 l) para dar la sal del título (170 g, 96%) como un sólido blanco; RMN ¹H: (*d*⁴-metanol) 2,04-2,11 (2H, m), 2,41 (2H, t), 3,39 (2H, t), 4,33 (2H, s), 4,81-4,88 (2H, m), 7,49-7,58 (5H, m).

Intermedio 50: 2-Bencil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo

15 Una disolución de CBr₄ (369,5 g, 1,115 moles) en 1 l de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota a una disolución de 2-[(bencilamino)metil]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 51**, 178,5 g, 555 mmoles) y trifetilfosfina (292 g, 1,115 moles) en CH₂Cl₂ (1,8 l) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 2 h, y después se concentró a vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de CH₃CN (2 l) y trietilamina (563,5 g, 5,57 moles), y se puso a reflujo a 80°C durante 24 h. La mezcla se concentró entonces a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con gasolina-EtOAc 1:1 dio el compuesto del título (97,5 g, 58%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) 1,47-1,72 (11H, m), 2,30 (2H, m), 3,19 (2H, d), 3,31-3,47 (2H, m), 3,82-4,12 (4H, m), 7,22-7,28 (5H, m).

Intermedio 51: 2-[(Bencilamino)metil]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato

25 Se añadió borano-sulfuro de dimetilo (170 ml, 1,7 moles) a una disolución de 2-bencil-3-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 52**, 179 g, 567 mmoles) en 1,8 l de THF, y la mezcla se puso a reflujo a 80°C durante 12 h. Después, la reacción se paralizó mediante adición de CH₃OH (1 l) y agua (1,5 l). Después, las fases se separaron, y la disolución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 l), las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera (3 x 1 l), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (119 g, 66%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,47 (10H, m), 1,55-1,78 (3H, m), 2,06 (1H, m), 2,57 (2H, d), 3,17 (1H, m), 3,35 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,75-3,87 (3H, m), 7,23-7,40 (5H, m).

30 **Intermedio 52: 2-Bencil-3-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo**

Se añadió *n*-butil-litio (268,7 ml, 0,672 mmoles, 2,5 M en hexano) a una disolución de diisopropilamina (70 g, 691,7 mmoles) a -70°C en THF seco (1,5 l) en N₂, y después la mezcla se agitó durante 1 h a -70°C. Después, se añadió gota a gota a -70°C una disolución de pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo (**Intermedio 53**, 140 g, 610 mmoles) en THF anhidro (360 ml). Tras agitar a -70°C durante 1 h, se añadió gota a gota a -70°C una disolución de 2-(bencilamino)-acetonitrilo (**Intermedio 54**, 45,9 g, 305,7 mmoles) en THF anhidro (360 ml) durante un período de 1 h. Después, la mezcla resultante se calentó hasta r.t., y después se agitó durante 12 h. Después, se añadió NH₄Cl sat. (1,5 l), y las fases resultantes se separaron. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 l), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 2:1, dio el compuesto del título (75,5 g, 76%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,44 (9H, m), 1,77 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,37 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,40-3,67 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,25-4,89 (1H, m), 7,21-7,36 (5H, m).

Intermedio 53: Pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo

45 Se añadieron K₂CO₃ (1,1 kg, 8,0 moles) y CH₃I (659 g, 4,65 moles) a una disolución de ácido 1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]pirrolidin-2-carboxílico (500 g, 2,32 moles) en DMF (2,5 l) a r.t., y la mezcla se agitó durante 12 h, y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (2 l), y se lavó con agua (2 x 1 l), con salmuera (1 l), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (417,8 g, 96%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,37 (9H, m), 1,72-1,84 (3H, m), 2,15 (1H, m), 3,26-3,51 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,17 (1H, m).

Intermedio 54: 2-(Bencilamino)acetonitrilo

50 Una disolución de ClCH₂CN (316 g, 4,19 moles) en EtOAc (200 ml) se añadió gota a gota a bencilamina (900 g, 8,40 moles) mientras la mezcla se agitaba vigorosamente. La mezcla se calentó suavemente hasta 45°C durante 0,5 h, y se eliminó un precipitado blanco mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (606 g, 99%) como un aceite amarillo; RMN ¹H: (CDCl₃) 3,56 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

Intermedio 55: N'-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de 5-cloro-*N*-[2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 56**, 470 mg, 0,96 mmoles), hierro (320 mg, 5,73 mmoles) y NH₄Cl (35,8 mg, 0,67 mmoles) en etanol (19 ml) y agua (6,33 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío para dar una suspensión espesa que se trituró con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 15 minutos. Después, la mezcla se filtró, y se añadió una pequeña cantidad de NaHCO₃ sat. al filtrado. Las fases resultantes se separaron, y la disolución acuosa se extrajo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (50 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (387 mg, 88%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 2,31 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 2,61 (2H, t), 3,02 (2H, dd), 3,68 (3H, s), 4,33 (2H, d), 5,72-5,76 (1H, m), 6,66 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,14 (1H, td), 7,35-7,43 (1H, m), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,84 (1H, d), 8,96 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 462,5.

Intermedio 56: 5-Cloro-*N*-[2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Una mezcla de 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina (**Intermedio 21**, 575 mg, 1,86 mmoles) y 2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-5-nitroanilina (**Intermedio 3**, 490 mg, 1,86 mmoles) se agitó en THF (30 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Después, se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (4,10 ml, 4,10 mmoles, 1M en THF), y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió CH₃OH, y la mezcla se concentró a vacío. El material bruto se suspendió en CH₃OH, y la mezcla se filtró. El sólido recogido se lavó con CH₃OH y éter dietílico, y se secó en el filtro para dar el compuesto del título (660 mg, 72%) como un polvo amarillo; RMN ¹H: 2,29 (3H, s), 2,30-2,38 (2H, m), 2,58 (2H, t), 2,97 (2H, dd), 3,96 (3H, s), 5,60-5,68 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,16 (1H, td), 7,36-7,45 (1H, m), 8,49-8,56 (3H, m), 8,87 (1H, d), 8,90 (1H, s), 8,97 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 492,4.

Intermedio 57: 2-(4-{2-Amino-4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxifenil}piperazin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida

Una mezcla de 2-(4-{4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-2-nitrofenil}piperazin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida (**Intermedio 58**, 0,234 g, 0,41 mmoles), hierro (0,139 g, 2,48 mmoles) y NH₄Cl (0,015 g, 0,29 mmoles) en etanol (10 ml) y agua (3,33 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta r.t., se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 1M, dio, tras la concentración de las fracciones apropiadas, una goma marrón. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,19 g, 86%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,72 (4H, s), 2,93-3,01 (7H, m), 3,13 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,65-3,83 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,71 (1H, s), 6,96 (1H, td), 7,38 (1H, ddd), 7,55 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,57 (1H, dt), 8,61-8,68 (1H, m), 8,94 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 536,53.

Intermedio 58: 2-(4-{4-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-2-nitrofenil}piperazin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida

Se añadió DIPEA (0,105 ml, 0,60 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 207 mg, 0,5 mmoles) y *N,N*-dimetil-2-piperazin-1-ilacetamida (86 mg, 0,50 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (2,5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h, y después se enfrió hasta r.t. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M, para proporcionar producto bruto tras la concentración de las fracciones apropiadas. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (234 mg, 83%) como una espuma naranja; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,71-2,78 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,11-3,18 (4H, m), 3,26 (2H, s), 3,99 (3H, s), 6,66 (1H, s), 6,97 (1H, td), 7,35-7,42 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,02 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 566,52.

Intermedio 59: (S)-*N*-[1-(4-{2-Amino-4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxifenil}piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de (S)-*N*-[1-(4-{4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-2-nitrofenil}piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 60**, 100 mg, 0,15 mmoles), hierro (51,4 mg, 0,92 mmoles) y NH₄Cl (5,74 mg, 0,11 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (3 ml) y agua (1 ml) durante 1 h. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M, proporcionó material que se purificó adicionalmente mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, para dar el compuesto del título (65 mg, 68%) como un sólido amarillo; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 622,58.

Intermedio 60: (S)-*N*-[1-(4-{4-[(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-2-nitrofenil}piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

Se añadió DIPEA (0,105 ml, 0,60 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 207 mg, 0,5 mmoles) y (S)-1-oxo-1-(piperazin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (129 mg, 0,50 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (2,5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h, y después se enfrió hasta r.t. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M, para dar material bruto. La purificación

adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (110 mg, 34%) como un sólido/goma; *m/z* ES⁺ MH⁺ 552,59.

Intermedio 61: N-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-[(3S)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina

5 Una mezcla de 5-cloro-*N*-[4-[(3S)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 62**, 295 mg, 0,58 mmoles), hierro (194 mg, 3,48 mmoles) y NH₄Cl (23 mg, 0,43 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (12 ml) y agua (4 ml) durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (25 ml) durante 15 minutos, y después se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (25 ml) y se filtraron. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (260 mg, 94%) como una goma amarilla; RMN ¹H: 1,73-1,86 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,81-2,91 (1H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 3,16 (1H, dd), 3,2-3,27 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,25 (2H, d), 6,71 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,3-7,37 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,38-8,46 (2H, m), 8,82 (1H, dt), 8,94 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 479,5.

Intermedio 62: 5-Cloro-N-(4-[(3S)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

20 Se añadió (3S)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (0,092 ml, 0,72 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 250 mg, 0,60 mmoles) y DIPEA (0,125 ml, 0,72 mmoles) en DMA (3 ml), y la mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH, y se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH y después se eluyó con amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂ 1:1. Las fracciones apropiadas se concentraron, y la purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (300 mg, 98%) como una espuma naranja; RMN ¹H: 1,75-1,95 (1H, m), 2,09-2,30 (7H, m), 2,72-2,87 (1H, m), 3,11-3,27 (3H, m), 3,42-3,56 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,57 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,26-7,41 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,28-8,50 (2H, m), 8,67 (1H, s), 8,84 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 509,5.

Intermedio 63: N'-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina

30 Una mezcla de 5-cloro-*N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 64**, 775 mg, 1,57 mmoles), hierro (525 mg, 9,40 mmoles) y NH₄Cl (62,8 mg, 1,17 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (21 ml) y agua (7 ml) durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™). El filtrado se concentró a vacío, y después se disolvió en CH₂Cl₂. Esta disolución se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2-6% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (480 mg, 66%) como una goma marrón; RMN ¹H: 2,26 (3H, s), 2,52 (4H+DMSO, m), 2,89 (4H, t), 3,68 (3H, s), 4,35 (2H, d), 6,73 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,13 (1H, td), 7,28-7,39 (1H, m), 8,38 (1H, d), 8,39-8,46 (2H, m), 8,82 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 465,5.

Intermedio 64: 5-Cloro-N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

40 Se añadió 1-metilpiperazina (0,267 ml, 2,41 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 500 mg, 1,21 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (6 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. Después, la mezcla se cargó en una columna SCX, y la columna se lavó con CH₃OH. Después, la columna se eluyó con amoníaco metanólico 2M, y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (596 mg, 100%), como una espuma naranja; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,37 (3H, s), 2,57-2,68 (4H, m), 3,08-3,14 (4H, m), 4,00 (3H, s), 6,64 (1H, s), 6,98 (1H, t), 7,34-7,43 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,53-8,6 (1H, m), 8,93 (1H, s), 9,04 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 495.

Intermedio 65: 2-[[5-Amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidina-5-carbonitrilo

50 Una mezcla de *N'*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 63**, 157 mg, 0,34 mmoles), cinc (2,209 mg, 0,03 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (30,9 mg, 0,03 mmoles), diciohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina ("XPhos", 32,2 mg, 0,07 mmoles), y dicianocinc (23,8 mg, 0,20 mmoles) se colocó en un tubo de reacción en N₂, y después se añadió DMA desgasificada (0,9 ml). La suspensión resultante se agitó hasta 95°C durante 1,5 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó cinco veces con agua, y después con salmuera. La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, y el sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió entonces en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH, y la disolución se dejó pasar a través de un cartucho de SPE de Stratospheres PL-Thiol MP SPE (disponible de Polymer Laboratories) bajo gravedad. La disolución resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (87 mg, 57%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (100°C) 2,28 (3H, s), 2,49-2,58 (4H, m), 2,90-2,98 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,28 (2H, br s), 6,77 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,37 (1H, t), 8,37 (1H, d), 8,55

(1H, s), 8,78 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,92 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 456,4.

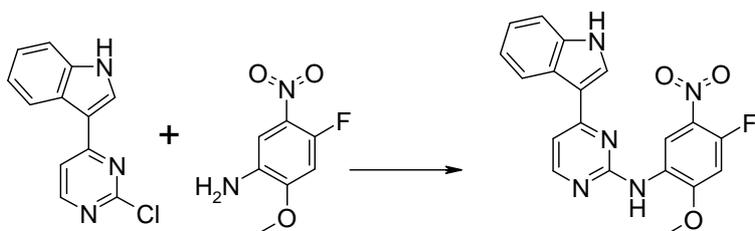
Intermedio 66: *N'*-[4-(1*H*-Indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina

Una disolución de NH₄Cl (0,021 g, 0,38 mmoles) en agua (3 ml) se añadió en una porción a una suspensión agitada de 4-(1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]pirimidin-2-amina (**Intermedio 67**, 0,235 g, 0,51 mmoles) y hierro (0,171 g, 3,07 mmoles) en etanol (9 ml), y la mezcla se agitó a 105°C durante 18 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se disolvió en DMF (20 ml). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M en CH₂Cl₂, y la concentración de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título (0,206 g, 94%) como un sólido amarillo; m/z ES⁺ MH⁺ 430,51.

Intermedio 67: 4-(1*H*-Indol-3-il)-*N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]pirimidin-2-amina

Una mezcla de 1-metilpiperazina (148 mg, 1,48 mmoles), *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 68**, 224 mg, 0,59 mmoles) y trifluoroetanol (5 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas, y se calentó hasta 120°C durante 1 h en un reactor de microondas, y después se enfrió hasta r.t. La mezcla se concentró entonces a vacío. La trituración de la goma marrón resultante con etanol, y después con éter dietílico, dio un sólido que se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (89 mg, 33%) como un sólido marrón pálido; RMN ¹H: 3,02-3,13 (4H, m), 4,00 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,33 (2H, dd), 8,82 (1H, d), 11,81 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 460,5.

Intermedio 68: *N*-(4-Fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina



Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (225 mg, 1,18 mmoles) en una porción a una mezcla de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 23**, 200 mg, 1,07 mmoles) y 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-indol (247 mg, 1,07 mmoles) en 2-pentanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó entonces a 120°C durante 18 h. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 2-pentanol (5 ml), y se secó a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con CH₃CN para dar un sólido que se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (224 mg, 55%) como un sólido amarillo; m/z ES⁺ MH⁺ 380,21.

Intermedio 69: 4-Metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N'*-(4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

Una disolución de hexafluorofosfato de [(*Z*)-3-(dimetilamino)-3-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-prop-2-eniliden]-dimetil-amonio (**Intermedio 70**, 116 mg, 0,3 mmoles) en 2-metoxietanol (2 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 1-(5-amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)guanidina (**Intermedio 72**, 84 mg, 0,30 mmoles) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,056 ml, 0,45 mmoles) en 2-metoxietanol (2 ml) a r.t. en N₂. La disolución resultante se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se calentó hasta 120°C durante 0,25 h, y después se enfrió hasta r.t. Después se añadió más 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,056 ml, 0,45 mmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 0,25 h, y después a 140°C durante 0,25 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó con agua (2 × 5 ml). La disolución acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml), y la disolución orgánica se lavó con agua (2 × 3 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (69 mg, 53%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 2,25 (3H, d), 2,51 (4H, m), 2,87 (4H, t), 3,73 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,07 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,40 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,79 (1H, d); m/z ES⁺ MH⁺ 431.

Intermedio 70: Hexafluorofosfato de [(*Z*)-3-(dimetilamino)-3-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-prop-2-eniliden]-dimetil-amonio

Se añadió dimetilamina (24,0 ml, 48,0 mmoles, 2M en THF) en una porción a una suspensión de hexafluorofosfato de (*Z*)-*N*-(3-cloro-3-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)aliliden)-*N*-metilmetanaminio (**Intermedio 71**, 6,07 g, 16 mmoles) en CH₃OH (40 ml) a r.t. en N₂. La disolución resultante se agitó a r.t. durante 0,25 h, y después se almacenó en un congelador toda la noche. Se produjeron cristales, y estos se recogieron, se lavaron con CH₃OH a -50°C y THF, y después se secaron mediante succión en una corriente de N₂. Se recogieron dos cosechas de cristales, para dar el compuesto del título (5,29 g, 85%) como un sólido cristalino beige; m/z ES⁺ M⁺ 244.

Intermedio 71: Hexafluorofosfato de (*Z*)-*N*-(3-cloro-3-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)aliliden)-*N*-metilmetanaminio

Se añadió POCl_3 (0,951 ml, 10,20 mmoles) a una disolución de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (2,153 g, 10 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 20°C (usando enfriamiento con hielo/agua) durante un período de 3 minutos en N_2 . La disolución resultante se agitó a r.t. durante 0,5 h, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH_3OH (100 ml). Esta disolución se añadió durante un período de 2 minutos a una disolución de hexafluorofosfato(V) de sodio (3,36 g, 20,00 mmoles) en CH_3OH (40 ml). Después de 5 minutos, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó bien con CH_3OH enfriado hasta -50°C, y se secó mediante succión en una corriente de N_2 para dar el compuesto del título (3,40 g, 90%) como un polvo amarillo, que se usó sin purificación adicional; RMN ^1H : 3,63 (6H, d), 7,36 (2H, m), 7,71-7,90 (1H, m), 8,45 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,05 (2H, d); *m/z*: $\text{ES}^+ \text{M}^+$ 234.

10 **Intermedio 72: 1-[5-Amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]guanidina**

Una mezcla de 1-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]guanidina (**Intermedio 73**, 1,47 g, 4,58 mmoles) y Pd al 10% sobre carbón (0,146 g, 0,14 mmoles) en etanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 a r.t. durante 18 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™), y el filtrado se concentró a vacío. El residuo, junto con Pd al 10% sobre carbón (0,146 g, 0,14 mmoles), en CH_3OH (60 ml), se agitó en una atmósfera de H_2 a r.t. durante 2 h. Después, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™), y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,253 g, 94%) como una espuma marrón; RMN ^1H : 2,24 (3H, s), 2,51 (4H, m), 2,86 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,30 (3H, s); *m/z*: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 279.

15 **Intermedio 73: 1-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]guanidina**

Se añadió ácido metanosulfónico (0,508 ml, 7,83 mmoles) a una suspensión de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitroanilina (**Intermedio 14**, 1,39 g, 5,22 mmoles) en butan-1-ol (10 ml) y agua (0,5 ml) a r.t. La suspensión resultante se calentó hasta 90°C, y, a esa temperatura, se añadió gota a gota una disolución de cianamida (0,439 g, 10,44 mmoles) en agua (0,22 ml) durante un período de 1 minuto. La mezcla se calentó a 90°C durante 0,5 h, y después se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,339 ml, 5,22 mmoles). Se añadió sucesivamente, a intervalos de 10 minutos, más cianamida (0,219 g, 5,22 mmoles), más ácido metanosulfónico (0,339 ml, 5,22 mmoles) y más cianamida (0,329 g, 7,83 mmoles) y más ácido metanosulfónico (0,339 ml, 5,22 mmoles). La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con 2-metiltetrahydrofurano (75 ml) y éter dietílico (75 ml). Esta disolución se basificó después usando NaOH 5M hasta -pH 13. Las fases resultantes se separaron, y la disolución acuosa se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (3 x 50 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. y se secaron (MgSO_4). El producto precipitó sobre el agente secante y, tras la filtración, el MgSO_4 se lavó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 5:1 caliente (5 x 100 ml), y el filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 2-propanol caliente (80 ml), se filtró mientras estaba caliente, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml), se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,49 g, 89%) como una espuma naranja. El producto sólo se pudo depositar de forma amorfa a partir del filtrado de 2-propanol, pero una muestra de 38 mg del producto final cristalizó en etanol (~100 μl) y se recogió mediante filtración, se lavó con etanol a -70°C y éter dietílico, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (11 mg, 28%) como un polvo amarillo; RMN ^1H : 2,25 (3H, s), 2,44-2,49 (4H, m), 2,99-3,16 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,73 (1H, s), 7,38 (3H, s), 7,67 (1H, s); *m/z*: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 309.

30 **Intermedio 74: N'-[5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina**

Una mezcla de 5-cloro-4-(1H-indol-3-il)-N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]pirimidin-2-amina (**Intermedio 75**, 350 mg, 0,71 mmoles), hierro (237 mg, 4,25 mmoles) y NH_4Cl (26,5 mg, 0,50 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (24 ml) y agua (8 ml) durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío para dar una suspensión espesa. Se añadieron CH_2Cl_2 (100 ml) y CH_3OH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con más CH_2Cl_2 y CH_3OH , y los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-5% de amoníaco metanólico en CH_2Cl_2 , dio el compuesto del título (288 mg, 88%) como una película seca amarilla; RMN ^1H : 2,26 (3H, s), 2,47-2,56 (4H, m), 2,88 (4H, t), 3,70 (3H, s), 4,29 (2H, d), 6,72 (1H, s), 7,04 (1H, t), 7,14 (1H, s), 7,15-7,22 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,35 (2H, d), 8,48 (1H, d), 11,81 (1H, s); *m/z*: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 464,49.

40 **Intermedio 75: 5-Cloro-4-(1H-indol-3-il)-N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]pirimidin-2-amina**

Se añadió 1-metilpiperazina (492 μl , 4,44 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 76**, 612 mg, 1,48 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C durante 1 h, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera sat. (25 ml), después se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-10% de CH_3OH en CH_2Cl_2 , dio el compuesto del título como una goma naranja. Esta goma se disolvió en etanol (25 ml), y precipitó un sólido. Este sólido se recogió mediante filtración y se lavó con etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (365 mg, 50%) como un sólido amarillo/naranja; RMN ^1H : 2,26 (3H, s), 2,47-2,55 (4H, m), 3,07-3,13 (4H, m), 3,93 (3H, s), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,16-7,22 (1H, m), 7,48 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,54 (1H, s), 11,88 (1H, s); *m/z*: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 494,46.

50 **Intermedio 76: 5-Cloro-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina**

Una mezcla de 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1H-indol (**Intermedio 11**, 391 mg, 1,48 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-

nitroanilina (**Intermedio 23**, 289 mg, 1,55 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (310 mg, 1,63 mmoles) en 2-pentanol (25 ml) se calentó a 125°C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional; *m/z* ES⁺ MH⁺ 414,12.

Intermedio 77: 4-Metoxi-*N'*[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina

5 Una mezcla de *N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 78**, 408 mg, 0,84 mmoles), hierro (280 mg, 5,02 mmoles) y NH₄Cl (31,3 mg, 0,59 mmoles) en etanol (24 ml) y agua (8,00 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío para dar una suspensión espesa. Se añadieron CH₂Cl₂ (100 ml) y CH₃OH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con más CH₂Cl₂ y CH₃OH, y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-7% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (163 mg, 43%) como una goma amarilla que cristalizó al dejar reposar; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,36 (6H, s), 2,53 (3H, dd), 2,94 (4H, t), 3,69-3,79 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,24-7,27 (1H, m), 7,29 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,36-7,40 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 458,37.

Intermedio 78: *N*-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

15 Se añadió 1-metilpiperazina (0,453 ml, 4,08 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 79**, 554 mg, 1,36 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). Esta disolución se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera sat. (50 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio una goma naranja. Esta goma se disolvió en etanol (25 ml), y precipitó un sólido. Este sólido se recogió mediante filtración, y se lavó con etanol para dar el compuesto del título (413 mg, 62%) como un sólido amarillo/naranja; RMN ¹H: 2,25 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,45-2,54 (4H, m), 3,03-3,10 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 7,22-7,28 (1H, m), 7,51 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,26-8,30 (1H, m), 8,38 (1H, d), 8,69 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 488,29.

Intermedio 79: *N*-(4-Fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

25 Una mezcla de 3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol (**Intermedio 80**, 350 mg, 1,36 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 23**, 265 mg, 1,43 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico (284 mg, 1,49 mmoles) en 2-pentanol (25 ml) se calentó a 125°C durante 24 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. La goma resultante se usó sin purificación adicional; *m/z* ES⁺ MH⁺ 240,13.

Intermedio 80: 3-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-indol

30 Se añadió NaH (0,862 g, 21,54 mmoles, dispersión al 30% en aceite mineral) a 3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-indol (**Intermedio 17**, 5,0 g, 20,5 mmoles) en THF (200 ml) a 0°C en N₂. La disolución resultante se agitó a 0°C durante 0,25 h. Después, se añadió CH₃I (1,347 ml, 21,54 mmoles), la mezcla se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño de hielo, y se añadió más NaH (0,862 g, 21,54 mmoles, dispersión al 30% en aceite mineral). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. Después, se añadió CH₃I (1,347 ml, 21,54 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 h adicional. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La disolución orgánica se lavó con agua (75 ml), y se formó algo de sólido en la interfaz del disolvente. El sólido se recogió mediante filtración, y se lavó con agua y EtOAc, y después se secó, dando el compuesto del título como un sólido blanco. Las fases se separaron, y la disolución orgánica se lavó adicionalmente con agua y se formó algo más de sólido, de manera que se recogió también mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó, para dar más del compuesto del título como un sólido blanco. (total hasta ahora: 3,82 g, 72%). La disolución orgánica se lavó entonces con salmuera sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,883 g, 17%) como un sólido beige; (global: 4,71 g, 89%); RMN ¹H: 2,48 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,24-7,36 (2H, m), 7,58 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,57 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 258,12.

45 **Intermedio 81: *N'*-(2-Dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N'*-metil-*N'*-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina**

50 Una mezcla de *N'*-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N'*-metil-*N'*-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-5-nitrobenceno-1,4-diamina (**Intermedio 82**, 202 mg, 0,41 mmoles), hierro (138 mg, 2,48 mmoles) y NH₄Cl (15,45 mg, 0,29 mmoles) en etanol (16 ml) y agua (5,33 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío para dar una suspensión espesa. Después, se añadió CH₂Cl₂ (100 ml) y CH₃OH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó adicionalmente con CH₂Cl₂ y CH₃OH, y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (147 mg, 78%) como una película seca amarilla; *m/z* ES⁺ MH⁺ 460,36.

55 **Intermedio 82: *N'*-(2-Dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N'*-metil-*N'*-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-5-nitrobenceno-1,4-diamina**

Se añadió *N'*,*N'*,*N'*-trimetiletano-1,2-diamina (221 mg, 2,16 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-

nitrofenil)-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 79, 400 mg, 0,98 mmoles) en DMA (4 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró entonces a *vacío*, y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). Esta disolución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera sat. (100 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (202 mg, 42%) como una película seca naranja; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 444,55.

Intermedio 83: 4-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-N-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

Una mezcla de *N*-{4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 84, 325 mg, 0,65 mmoles), hierro (217 mg, 3,89 mmoles) y NH₄Cl (24,26 mg, 0,45 mmoles) en etanol (16 ml) y agua (5,33 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a *vacío* para dar una suspensión espesa. Después, se añadieron CH₂Cl₂ (100 ml) y CH₃OH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con más CH₂Cl₂ y CH₃OH, y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (257 mg, 84%) como una película seca amarilla; RMN ¹H: 1,76 (1H, td), 2,03 (1H, dt), 2,18 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,79-2,87 (1H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,18 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,19 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,46 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 472,35.

Intermedio 84: N-{4-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Se añadió (3R)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (255 mg, 2,24 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 79, 414 mg, 1,02 mmoles) en DMA (4 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró entonces a *vacío*, y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M, proporcionó material semi-purificado tras la concentración de las fracciones apropiadas a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-8% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (330 mg, 65%) como una película seca naranja; RMN ¹H: 1,75-1,86 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,75 (1H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,46 (1H, td), 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,03 (1H, t), 7,21-7,26 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,39 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 502,33.

Intermedio 85: N-[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina

Una mezcla de 5-cloro-*N*-{4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 86, 747 mg, 1,43 mmoles), hierro (479 mg, 8,59 mmoles) y NH₄Cl (53,6 mg, 1,00 mmoles) en etanol (48 ml) y agua (16 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a *vacío* para dar una suspensión espesa. Después, se añadieron CH₂Cl₂ (100 ml) y CH₃OH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con más CH₂Cl₂ y MeOH, y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío*. La purificación mediante FCC (dividida en dos lotes), eluyendo con 1-9% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (230 mg, 33%) como una goma amarilla que cristalizó al dejar reposar, y (2º lote) más del compuesto del título (329 mg, 47%) como una goma amarilla; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,87 (1H, ddt), 2,13 (1H, dtd), 2,29 (6H, s), 2,86 (1H, dq), 2,98-3,09 (2H, m), 3,20 (2H, dd), 3,66 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,70 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,66 (1H, dd); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 492,27.

Intermedio 86: 5-Cloro-N-{4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Se añadió (3R)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (126 mg, 1,11 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 87, 215 mg, 0,50 mmoles) en DMA (5 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró entonces a *vacío* y se combinó con material procedente de la reacción más abajo para tratamiento. Se añadió (3R)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (276 mg, 2,42 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 87, 470 mg, 1,10 mmoles) en DMA (10 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a *vacío* y se combinó con el material procedente del primer procedimiento descrito anteriormente, para tratamiento. Los residuos combinados se disolvieron en CH₂Cl₂ (100 ml), y la disolución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera sat. (100 ml), y después se secó (MgSO₄) y se concentró a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (747 mg, 89%) como una goma naranja; *m/z*: ES⁺ M⁺ 522,30.

Intermedio 87: 5-Cloro-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Una mezcla de 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-metilindol (Intermedio 88, 1281 mg, 4,60 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (964 mg, 5,07 mmoles) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (Intermedio 23, 900 mg, 4,84 mmoles) en 2-pentanol (50 ml) se calentó a 125°C durante 18 h. Al enfriar se formó un precipitado a partir de la

disolución. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con CH₃OH (10 ml) y éter dietílico (20 ml), y se secó en el filtro para dar el compuesto del título (1,42 g, 72%) como un sólido bronceado, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 3,91 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,05 (1H, t), 7,23-7,3 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,76 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 428,10.

5 **Intermedio 88: 3-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-1-metilindol**

Se añadió NaH (0,795 g, 19,88 mmoles) a 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-indol (**Intermedio 11**, 5,0 g, 18,9 mmoles) en THF (200 ml) a 0°C en N₂, y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,25 h. Después, se añadió CH₃I (1,243 ml, 19,88 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño de hielo, y se añadió más NaH (0,795 g, 19,88 mmoles). La suspensión se agitó a 0°C durante 10 minutos, después se añadió CH₃I (1,243 ml, 19,88 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml), que dio como resultado la formación de algo de sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua y EtOAc, y después se secó para dar el compuesto del título (3,67 g, 70%) como un sólido beige. La disolución orgánica se lavó adicionalmente con agua y salmuera sat., y después se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La trituración del residuo con éter dietílico dio un sólido, que se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (477 mg, 9%) como un sólido marrón: Este material era sólo 71% puro, de manera que se mantuvo separado del lote previo; RMN ¹H: 3,97 (3H, s), 7,34 (2H, dtd), 7,59-7,65 (1H, m), 8,56 (1H, dd), 8,73 (1H, s), 8,79 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 278,06.

Intermedio 89: 2-([5-Amino-4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo

Una mezcla de *N*-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-[(3*R*)-3-dimetil-aminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 85**, 324 mg, 0,66 mmoles), polvo de cinc (4,3 mg, 0,07 mmoles), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (60,3 mg, 0,07 mmoles), diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina ("XPhos", 62,8 mg, 0,13 mmoles), y dicianocinc (46,4 mg, 0,40 mmoles) se colocó en un tubo de reacción en N₂, y después se añadió DMA desgasificada (1,75 ml). La suspensión resultante se calentó hasta 95°C y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó 5 veces con agua, y después con salmuera. Después, la disolución se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₃OH y se dejó pasar a través de un cartucho de SPE de Stratospheres PL-Thiol MP SPE (disponible de Polymer Laboratories) bajo gravedad. La disolución resultante se concentró a vacío, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (184 mg, 58%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: (100°C) 1,8-1,88 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,92-2,99 (1H, m), 3,01-3,05 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,20 (2H, ddd), 3,69 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,17 (2H, br s), 6,73 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,26 (1H, t), 7,50 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,62 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 483,31.

Intermedio 90: 2-([5-Amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo

Una mezcla de *N*'-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina (**Intermedio 91**, 344 mg, 0,72 mmoles), polvo de cinc (4,71 mg, 0,07 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (65,9 mg, 0,07 mmoles), diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina ("XPhos", 68,6 mg, 0,14 mmoles), y dicianocinc (50,7 mg, 0,43 mmoles) se colocó en un tubo de reacción en N₂, y después se añadió DMA desgasificada (1,91 ml). La suspensión resultante se agitó a 95°C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó 5 veces con agua, y después con salmuera. La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₃OH y se dejó pasar a través de un cartucho de SPE de Stratospheres PL-Thiol MP SPE (disponible de Polymer Laboratories) bajo gravedad. La disolución resultante se concentró a vacío, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (208 mg, 62%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 2,28 (3H, s), 2,51-2,58 (4H, m), 2,89-2,95 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,23 (2H, br s), 6,75 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,09-7,12 (1H, m), 7,26 (1H, ddd), 7,50 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,64 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 469,33.

Intermedio 91: *N*'-[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de 5-cloro-*N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 92**, 750 mg, 1,48 mmoles), hierro (495 mg, 8,86 mmoles) y NH₄Cl (55,3 mg, 1,03 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M, proporcionó material parcialmente purificado, que se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (367 mg, 52%) como un sólido amarillo. Las fracciones impuras que contenían producto deseado se concentraron a vacío, y el residuo resultante se trituró con CH₂Cl₂/éter dietílico para dar más del compuesto del título (230 mg, 33%) como un sólido amarillo. Total: 597 mg, 85%; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,37 (3H, s), 2,56 (4H, br s), 2,95 (4H, br t), 3,75 (2H, br s), 3,84 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,70 (1H, s), 7,27-7,36 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,63 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,63-8,69 (1H, m); *m/z* ES⁺ MH⁺ 478,55.

Intermedio 92: 5-Cloro-*N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Se añadió 1-metilpiperazina (0,50 ml, 4,51 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 87**, 750 mg, 1,75 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (15 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 1 h y después a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró entonces a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). Esta disolución orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (100 ml), con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml). La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (772 mg, 87%) como un sólido naranja; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,37 (3H, s), 2,59-2,65 (4H, m), 3,07-3,14 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,63 (1H, s), 7,25-7,3 (1H, m) parcialmente oscurecido por el pico de cloroformo, 7,31-7,36 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,56 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,47 (1H, d), 9,18 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 508,19.

Intermedio 93: *N*-[5-Cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-[(3*R*)-3-dimetil-aminopirrolidin-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina

Una mezcla de 5-cloro-*N*-{4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitro-fenil}-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 94**, 350 mg, 0,69 mmoles), hierro (231 mg, 4,13 mmoles) y NH₄Cl (27,6 mg, 0,52 mmoles) en etanol (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se trituró con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 0,25 h, y después se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml), y después se filtraron. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 3% de CH₃OH en CH₂Cl₂ y después con 2-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (261 mg, 79%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 1,73-1,86 (1H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,81-2,91 (1H, m), 2,97 (2H, ddd), 3,12-3,26 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,20 (2H, d), 6,71 (1H, s), 7,03 (1H, t), 7,07 (1H, s), 7,14-7,22 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,3-8,39 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,81 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 478,5.

Intermedio 94: 5-Cloro-*N*-[4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina

Se añadió (*R*)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,111 ml, 0,87 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 76**, 300 mg, 0,73 mmoles) y DIPEA (0,151 ml, 0,87 mmoles) en DMA (3 ml), y la mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH y se absorbió en una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH y se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se concentraron, y la purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 1,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (353 mg, 96%) como una espuma naranja; RMN ¹H: 1,78-1,91 (1H, m), 2,16-2,27 (7H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 3,12-3,29 (3H, m), 3,41-3,55 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,95 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,46 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,24 (1H, br s), 8,37 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,54 (1H, s), 11,88 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 508,5.

Intermedio 95: *N*'-[5-Cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-*N*'-(2-dimetilamino-etil)-5-metoxi-*N*'-metilbenceno-1,2,4-triamina

Una mezcla de *N*-[5-cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-*N*'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina (**Intermedio 96**, 350 mg, 0,71 mmoles), hierro (236 mg, 4,23 mmoles) y NH₄Cl (28,3 mg, 0,53 mmoles) en etanol (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 0,25 h, y después se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml), y después se filtraron. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 5% de CH₃OH en CH₂Cl₂ y después con 2-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (159 mg, 48%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 2,18 (6H, s), 2,38 (2H, t), 2,66 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,68 (3H, s), 4,54 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,99-7,10 (2H, m), 7,12-7,22 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,30-8,40 (2H, m), 8,49 (1H, d), 11,85 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 466,6.

Intermedio 96: *N*-[5-Cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-*N*'-(2-dimetil-aminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina

Se añadió *N,N,N'*-trimetiletildiamina (0,113 ml, 0,87 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 76**, 300 mg, 0,73 mmoles) y DIPEA (0,151 ml, 0,87 mmoles) en DMA (3 ml), y la mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 0,5 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH y se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH y se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se concentraron, y la purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (354 mg, 98%) como una espuma naranja; RMN ¹H: 2,16 (6H, s), 2,52 (2H+DMSO, m), 2,87 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,89 (3H, s), 6,84 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,13-7,23 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,23 (1H, br d), 8,40 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,55 (1H, s), 11,89 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 469,5.

Intermedio 97: *N*'-[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-*N*'-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*'-metilbenceno-1,2,4-triamina

Una mezcla de *N*-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-*N'*-(2-dimetilamino-etil)-2-metoxi-*N'*-metil-5-nitrobenzeno-1,4-diamina (**Intermedio 98**, 553 mg, 1,08 mmoles), hierro (363 mg, 6,51 mmoles) y NH₄Cl (43,5 mg, 0,81 mmoles) en etanol (23 ml) y agua (7,67 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y CH₃OH (10 ml), y esta mezcla se agitó durante 0,25 h, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con más CH₂Cl₂ y CH₃OH, y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, proporcionó un sólido. Este sólido se disolvió en éter dietílico y se eliminó una pequeña cantidad de precipitado marrón mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (409 mg, 79%) como un vidrio marrón; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,26 (6H, s), 2,38-2,43 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,94-2,98 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,71 (1H, s), 7,26-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,63 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,67 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 480,32.

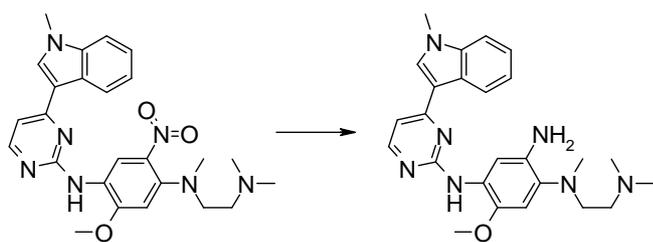
Intermedio 98: *N*-[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-*N'*-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N'*-metil-5-nitrobenzeno-1,4-diamina

Se añadió *N,N,N'*-trimetiletano-1,2-diamina (0,189 ml, 1,49 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 87**, 700 mg, 1,24 mmoles) y DIPEA (0,431 ml, 2,48 mmoles) en DMA (5 ml). Después, la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con CH₃OH, y se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH y se eluyó con amoníaco metanólico ~1M. Las fracciones apropiadas se concentraron, y la purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (561 mg, 89%) como un aceite naranja; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,26 (6H, s), 2,53-2,58 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,24-3,28 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,68 (1H, s), 7,26-7,3 (1H, m), 7,31-7,4 (2H, m), 7,50 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,47 (1H, d), 9,07 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 510,27.

Intermedio 99: 2-[[5-Amino-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo

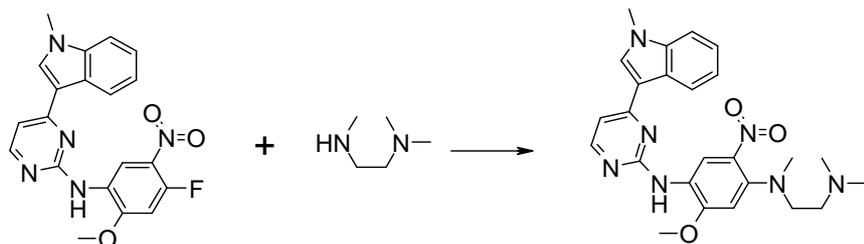
Se colocaron en un matraz *N'*-[5-Cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-4-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,3-diamina (**Intermedio 74**, 268 mg, 0,58 mmoles), polvo de cinc (3,78 mg, 0,06 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (52,9 mg, 0,06 mmoles), dicitclo-hexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina ("XPhos", 55,1 mg, 0,12 mmoles) y dicianocinc (40,7 mg, 0,35 mmoles) en N₂, y después se añadió DMA desgasificada (3 ml). La suspensión resultante se agitó durante 3 h a 95°C. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó 5 veces con agua y después con salmuera. La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para dar producto bruto. Este material bruto se disolvió en CH₂Cl₂/CH₃OH y se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5-8% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, proporcionó un sólido que se lavó con CH₃OH (0,2 ml) para dar el compuesto del título (48 mg, 18%) como un sólido cristalino beige; RMN ¹H: 2,26 (3H, s), 2,53 (4H, m), 2,91 (4H, s), 3,65 (3H, s), 4,38 (2H, d), 6,74 (1H, s), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,21 (1H, s), 11,97 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 455.

Intermedio 100: *N'*-(2-Dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N'*-metil-*N'*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benzeno-1,2,4-triamina



Una mezcla de *N'*-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N'*-metil-*N'*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-5-nitrobenzeno-1,4-diamina (**Intermedio 101**, 220 mg, 0,46 mmoles), hierro (155 mg, 2,78 mmoles) y NH₄Cl (17,32 mg, 0,32 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (175 mg, 85%) como una espuma beige; RMN ¹H: 2,17 (6H, s), 2,36 (2H, t), 2,63 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,74 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,58 (2H, br s), 6,76 (1H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,42 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 446,32.

Intermedio 101: *N'*-(2-Dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N'*-metil-*N'*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-5-nitrobenzeno-1,4-diamina



Se añadió *N*¹,*N*¹,*N*²-trimetiletano-1,2-diamina (80 mg, 0,79 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129**, (que se puede preparar mediante el método descrito para el **Intermedio 87**); 350 mg, 0,79 mmoles) y DIPEA (0,342 ml, 1,97 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron *a vacío* sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (230 mg, 62%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 2,16 (6H, s), 2,45-2,49 (2H, t, oscurecido por el pico de DMSO), 2,86 (3H, s), 3,26 (2H, t), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,85 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,21 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,52 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,62 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 476,40.

Intermedio 102: 2-[[5-Amino-4-(2-dimetilaminoetil-metilamino)-2-metoxifenil]amino]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo

Se colocaron en un tubo de reacción *N*²-[5-cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-*N*¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metilbenceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 97**, 250 mg, 0,52 mmoles), cinc (3,41 mg, 0,05 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (47,7 mg, 0,05 mmoles), dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina ("XPhos", 49,7 mg, 0,10 mmoles) y dicianocinc (36,7 mg, 0,31 mmoles) en N₂, y después se añadió DMA desgaseificada (1,38 ml). La suspensión resultante se agitó durante 3,5 h a 95°C. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó 5 veces con agua y después con salmuera. La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en CH₃OH/CH₂Cl₂, y la disolución se dejó pasar a través de un cartucho de SPE de Stratospheres PL-Thiol MP SPE (disponible de Polymer Laboratories) bajo gravedad. La disolución resultante se concentró *a vacío*, y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (80 mg) como un sólido amarillo. Las disoluciones de tratamiento acuosas se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y las fracciones puras se concentraron *a vacío* para dar un aceite marrón (126 mg). La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (94 mg) como un sólido amarillo. Ambos lotes de producto se combinaron para dar (174 mg, 71%) como un sólido amarillo; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 471,33.

Intermedio 103: 4-[[3*R*]-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-*N*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

Una mezcla de (*N*-{4-[[3*R*]-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 104**, 360 mg, 0,74 mmoles), hierro (247 mg, 4,43 mmoles) y NH₄Cl (27,6 mg, 0,52 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron *a vacío* sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (280 mg, 83%) como una espuma beige; RMN ¹H: 1,69-1,83 (1H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,78-2,87 (1H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,11 (1H, dd), 3,15-3,22 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,29 (2H, br s), 6,70 (1H, s), 7,1-7,19 (2H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,43 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458,35.

Intermedio 104: *N*-[4-[[3*R*]-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Se añadió (3*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (107 mg, 0,94 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129**; (que se puede preparar mediante el método descrito para el **Intermedio 87**, 0,372 ml, 2,13 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla enfriada se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron *a vacío* sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (364 mg, 87%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 1,74-1,87 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,70-2,81 (1H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,47 (1H, td), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,21-7,27 (1H, m), 7,51 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,54 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 488,31.

Intermedio 105: *N*⁴-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*¹-(2-morfolin-4-ilet)il)benzeno-1,2,4-triamina

Una disolución de NH₄Cl (28,1 mg, 0,53 mmoles) en agua (13,00 ml) se añadió en una porción a una mezcla agitada de *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-2-metoxi-*N*¹-metil-*N*¹-(2-morfolin-4-ilet)il)-5-nitrobenzeno-1,4-diamina (**Intermedio 106**, 426 mg, 0,75 mmoles) y hierro (251 mg, 4,50 mmoles) en etanol (39 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió más hierro (251 mg, 4,50 mmoles) y NH₄Cl (28,1 mg, 0,53 mmoles), y la mezcla se agitó a reflujo durante 0,5 h adicionales. La mezcla se concentró a *vacío*, y el residuo se mezcló con DMF (5 ml) y después se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a *vacío*. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5-7% de amoníaco metanólico 2M en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (304 mg, 80%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 2,43 (4H, m), 2,45 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,93 (2H, t), 3,51-3,61 (4H, m), 3,66 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,34 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,84 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 509.

Intermedio 106: *N*-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-2-metoxi-*N*¹-metil-*N*¹-(2-morfolin-4-ilet)il)-5-nitrobenzeno-1,4-diamina

Se disolvieron 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 311 mg, 0,75 mmoles), *N*-metil-2-morfolinoetanamina (130 mg, 0,90 mmoles) y DIPEA (0,157 ml, 0,90 mmoles) en DMA (3 ml), y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta 140°C durante 0,75 h en el microondas, y después se enfrió hasta r.t. Después, la mezcla se diluyó con CH₃OH y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7N 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a *vacío* para dar el compuesto del título (429 mg, 106%) como un sólido naranja que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,36 (4H, s), 2,54 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,35 (1H, t), 8,16 (1H, s), 8,45 (2H, m), 8,76 (1H, s), 8,86 (1H, d), 8,96 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 539.

Intermedio 107: *N*⁴-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*¹-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzeno-1,2,4-triamina

Una mezcla de *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-2-metoxi-*N*¹-metil-*N*¹-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-nitrobenzeno-1,4-diamina (0,182 g, 0,33 mmoles), hierro (0,110 g, 1,98 mmoles) y NH₄Cl (0,012 g, 0,23 mmoles) en EtOH (10 ml) y agua (3,33 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió hasta r.t., se filtró y se concentró a *vacío*. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 1M, proporcionó una goma marrón (162 mg) tras la concentración de las fracciones apropiadas. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 2-7% de amoníaco metanólico 1M en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,148 g, 86%) como una goma amarilla; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,28 (3H, s), 2,32-2,63 (10H, m), 2,70 (3H, s), 2,98 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,05 (2H, d), 6,71 (1H, s), 6,95 (1H, td), 7,38 (1H, ddd), 7,52 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,93 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 522,57.

Intermedio 108: *N*-(5-Cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-2-metoxi-*N*¹-metil-*N*¹-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-nitrobenzeno-1,4-diamina

Se añadió DIPEA (0,105 ml, 0,60 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 20**, 0,207 g, 0,5 mmoles) y *N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (**Intermedio 109**, 0,079 g, 0,50 mmoles) en DMA (5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 3 h. Se añadió una porción adicional de *N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (8 mg, 0,05 mmoles), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h adicional antes de enfriarla hasta r.t. La mezcla se concentró entonces a *vacío*, y el residuo se disolvió en CH₃OH. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 1M, proporcionó material bruto tras la concentración de las fracciones apropiadas a *vacío*. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 2-8% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,186 g, 67%) como una espuma naranja; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,26 (3H, s), 2,32-2,45 (4H, m), 2,45-2,57 (4H, m), 2,61 (2H, t), 2,89 (3H, s), 3,29 (2H, t), 3,98 (3H, s), 6,65 (1H, s), 6,93-7,00 (1H, m), 7,38 (1H, ddd), 7,44 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,91 (2H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 552,59.

Intermedio 109: *N*-Metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina

Se añadió gota a gota carbonoclorhidrato de etilo (8,14 ml, 85,14 mmoles) a *N*-metil-2-piperazin-1-iletanamina (5,0 g, 38,7 mmoles) y trietilamina (12,95 ml, 92,88 mmoles) en THF (40 ml) a 0°C durante un período de 10 minutos en N₂. La mezcla resultante se dejó calentar hasta r.t., y se agitó durante 2 h. La suspensión blanca resultante se filtró, y se lavó a través con THF (2 x 20 ml). El filtrado se concentró a *vacío*, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (75 ml). Esta disolución se lavó con Na₂CO₃ sat. (50 ml). La disolución de lavado acuosa se extrajo entonces con EtOAc (50 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío* para dar intermedio bruto (10,55 g). Éste se disolvió en THF (60 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota LiAlH₄ (101 ml, 100,6 mmoles, 1M en THF) en N₂. La mezcla resultante se agitó a reflujo toda la noche, después se enfrió hasta 0°C y se trató sucesivamente (gota a gota) con agua (3,8 ml), NaOH ac. al 15% (3,8 ml) y agua (11,4 ml) con agitación rápida. Se añadió tierra de

diatomeas (Celite™) y MgSO₄, y la mezcla se filtró, se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite incoloro (3,35 g). La torta del filtro se lavó con EtOAc (100 ml), se calentó hasta 70°C, y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar un lote adicional (1,023 g) del compuesto del título. Total: 4,37 g, 72%; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,28 (3H, s), 2,33-2,6 (13H, m), 2,67 (2H, t).

5 **Intermedio 110: 4-Metoxi-N'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina**

Una mezcla de *N*-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 111**, 329 mg, 0,69 mmoles), hierro (233 mg, 4,17 mmoles) y NH₄Cl (26,0 mg, 0,49 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta r.t., y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 0,7M, dio una goma marrón tras la concentración de las fracciones apropiadas a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (287 mg, 93%) como una goma marrón clara; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,37 (3H, br s), 2,59 (4H, s), 2,92-2,99 (4H, m), 3,79-3,86 (5H, m), 3,87 (3H, s), 6,71 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,27-7,34 (2H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,47-8,53 (1H, m); *m/z* ES⁺ MH⁺ 444,54.

15 **Intermedio 111: N-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina**

Se suspendieron 1-metilpiperazina (89 mg, 0,89 mmoles), *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129** (que se puede preparar mediante el método descrito para el **Intermedio 87**), 350 mg, 0,89 mmoles) y DIPEA (0,186 ml, 1,07 mmoles) en DMA (6 ml), y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 140°C durante 1 h en un microondas, y después se enfrió hasta r.t. Se añadió CH₃OH, y precipitó un sólido naranja de la disolución. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con CH₃OH, y después con éter dietílico. El sólido se secó entonces para dar el compuesto del título (339 mg, 80%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 2,26 (3H, s), 3,06-3,11 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,23-7,29 (2H, m), 7,53 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,32-8,38 (3H, m), 8,81 (1H, s); (no se observaron señales para 4 protones, y es probable que estén oscurecidas bajo el pico de DMSO); *m/z* ES⁺ MH⁺ 474,56.

25 **Intermedio 112: N-[5-Cloro-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina**

Una mezcla de 5-cloro-*N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 113**, 285 mg, 0,56 mmoles), hierro (188 mg, 3,37 mmoles) y NH₄Cl (22,51 mg, 0,42 mmoles) en etanol (9 ml) y agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™). El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂. Esta disolución se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-20% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (263 mg, 98%) como una película seca marrón; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,21 (6H, s), 3,08-3,18 (1H, m), 3,30 (2H, br s), 3,58 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (2H, t), 6,38 (1H, s), 7,2-7,42 (3H, m, parcialmente oscurecido por señal de cloroformo), 7,50 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,63 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 478.

30 **Intermedio 113: 5-Cloro-N-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina**

Se añadió DIPEA (0,408 ml, 2,33 mmoles) a una mezcla de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina, 0,8 sal del ácido tolueno-4-sulfónico (**Intermedio 87**, 330 mg, 0,58 mmoles) en DMA (3 ml). Después, se añadió en una porción dihidrocloruro de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 121 mg, 0,70 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 0,5 h, después la mezcla se enfrió y se diluyó con CH₃OH, y se absorbió en una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH, y se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 1-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (295 mg, 100%) como una goma marrón; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,18 (6H, s), 3,13-3,24 (1H, m), 3,67-3,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,13 (2H, t), 6,04 (1H, s), 7,21-7,29 (1H, m, parcialmente oscurecido por señal de cloroformo), 7,29-7,41 (3H, m), 8,22 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,46 (1H, d), 9,05 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 508.

40 **Intermedio 114: 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-N-[5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina**

Una mezcla de *N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 115**, 210 mg, 0,43 mmoles), hierro (144 mg, 2,58 mmoles) y NH₄Cl (16,13 mg, 0,30 mmoles) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio una espuma marrón tras la concentración de las fracciones apropiadas a vacío. La purificación adicional mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M, proporcionó un material que se concentró a vacío sobre sílice. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-4% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (135 mg, 69%) como una espuma

marrón; RMN ¹H: 2,11 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,04 (1H, p), 3,44 (2H, t), 3,89 (3H, s), 3,92 (2H, s), 3,9-3,97 (2H, m), 6,28 (1H, s), 7,12 (1H, dd), 7,2-7,26 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,55 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,43 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458,31.

5 **Intermedio 115: *N*-[4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-amina**

Se añadió *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 113 mg, 0,65 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-5-metil-4-(1-metilindol-3-il)-pirimidín-2-amina (**Intermedio 79**, 250 mg, 0,61 mmoles) y DIPEA (0,374 ml, 2,15 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla enfriada se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (213 mg, 71%) como una espuma naranja; RMN ¹H: 2,13 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,09-3,16 (1H, m), 3,72 (2H, dd), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4-4,08 (2H, m), 6,27 (1H, s), 7,04 (1H, t), 7,20-7,26 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,46 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 488,63.

15 **Intermedio 116: 4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-*N*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-il]benceno-1,3-diamina**

Una mezcla de *N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-amina (**Intermedio 117**, 160 mg, 0,34 mmoles), hierro (113 mg, 2,03 mmoles) y NH₄Cl (13,56 mg, 0,25 mmoles) en etanol (5 ml) y agua (1,67 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla enfriada se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (120 mg, 80%) como una goma marrón; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 444,61.

20 **Intermedio 117: *N*-[4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-amina**

Se añadió dihidrocloruro de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 79 mg, 0,46 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidín-2-amina (**Intermedio 129** (que se puede preparar mediante el método descrito para el **Intermedio 87**), 150 mg, 0,38 mmoles) y DIPEA (0,264 ml, 1,53 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 ml). La mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 1 h. Después, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX (50 g) y eluyendo con amoníaco metanólico 7M 1:1 en CH₂Cl₂. La concentración de las fracciones apropiadas a vacío dio un sólido de color rojo ladrillo. Este sólido se suspendió en CH₃OH, y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con CH₃OH (10 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (160 mg, 89%) como un sólido rojo; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 474,61.

25 **Intermedio 118: *N*-[5-Cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidín-2-il]-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina**

Una mezcla de 5-cloro-*N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidín-2-amina (**Intermedio 119**, 347 mg, 0,70 mmoles), hierro (235 mg, 4,22 mmoles) y NH₄Cl (26,3 mg, 0,49 mmoles) en etanol (9 ml) y agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se purificó después mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (323 mg, 99%) como un sólido bronceado; RMN ¹H: 2,12 (6H, s), 3,06 (1H, p), 3,48 (2H, t), 3,68 (3H, s), 3,92-4,02 (4H, m), 6,28 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,04 (1H, dd), 7,12-7,19 (1H, m), 7,44 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,46 (1H, s), 11,77 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 464,21.

30 **Intermedio 119: 5-Cloro-*N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidín-2-amina**

Se añadió *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 144 mg, 0,83 mmoles) a una suspensión de 5-cloro-*N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidín-2-amina (**Intermedio 76**, 312 mg, 0,75 mmoles) y DIPEA (0,460 ml, 2,64 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla enfriada se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (347 mg, 93%) como un sólido naranja tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,14 (6H, s), 3,09-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, dd), 3,89 (3H, s), 4,01-4,11 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, t), 7,13-7,20 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,49 (1H, s), 11,84 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 494,16.

35 **Intermedio 120: 2-[(5-Amino-4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidín-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridín-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo**

Una mezcla de *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-*a*]piridín-3-il)pirimidín-2-il)-4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidín-1-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 18**, 250 mg, 0,52 mmoles), cianuro de cinc (36,8 mg, 0,31 mmoles), polvo de cinc (3,41 mg, 0,05 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo ("XPhos" 49,8 mg, 0,10 mmoles) se agitó en DMA (2 ml) y se purgó con N₂ durante 0,25 h. Después, se añadió tris(dibencilidén-acetona)dipaladio(0) (47,8 mg, 0,05 mmoles)

y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 h. La mezcla enfriada se absorbió después sobre una columna SCX, se lavó con CH₃OH y se eluyó con disolución 7M de amoníaco metanólico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se suspendió en CH₃OH, y después la mezcla se filtró. El sólido recogido se secó en el filtro para dar el compuesto del título (160 mg, 65%) como un polvo bronceado; RMN ¹H: (100°C) 1,78-1,92 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,95-3,02 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,68 (3H, s), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,13 (1H, td), 7,33-7,43 (1H, m), 8,37 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,77 (1H, dt), 8,84 (1H, s), 8,91 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 470,60.

Intermedio 121: 2-([5-Amino-4-(2-dimetilaminoetil-metilamino)-2-metoxifenil]amino)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidina-5-carbonitrilo

Se suspendieron *N*⁴-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-*N*¹-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metilbenceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 33**, 120 mg, 0,26 mmoles), dicianocinc (18,11 mg, 0,15 mmoles), dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (24,50 mg, 0,05 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (23,5 mg, 0,03 mmoles) y polvo de cinc (1,681 mg, 0,03 mmoles) en DMA desgasificada (1,1 ml), y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. Después, la mezcla se calentó hasta 95°C durante 1 h en un microondas. La mezcla enfriada se diluyó entonces con EtOAc (50 ml), y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), con agua (20 ml) y con salmuera sat. (10 ml). La disolución orgánica se concentró entonces a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (36 mg, 31%) como una goma amarilla; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,41 (6H, s), 2,60 (2H, s), 2,72 (3H, s), 3,07 (2H, t), 3,86 (3H, s), 6,72 (1H, s), 7,02 (1H, t), 7,41-7,53 (1H, m), 7,80 (2H, d), 8,60 (2H, d), 8,70 (1H, d), 9,09 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458,30.

Intermedio 122: 2-([5-Amino-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-fenil]amino)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidina-5-carbonitrilo

Se colocaron en un tubo de microondas *N*-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)-4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina (**Intermedio 24**, 297 mg, 0,64 mmoles), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (14,62 mg, 0,02 mmoles), 2-(dicitclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo ("XPhos", 30,5 mg, 0,06 mmoles), y dicianocinc (45,0 mg, 0,38 mmoles) en N₂. Después, se añadió poli(metilhidrosiloxano) (12 mg, 0,06 mmoles) en DMA desgasificada (1,92 ml). Después, la mezcla resultante se calentó a 120°C durante 2 h en un microondas. La mezcla bruta se cargó sobre una columna SCX. La columna se inundó con agua, seguido de CH₃OH/CH₂Cl₂. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, y las fracciones puras se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en CH₃OH/CH₂Cl₂ y se dejó pasar a través de un cartucho de SPE de Stratospheres PL-Thiol MP SPE (disponible de Polymer Laboratories) bajo gravedad. La disolución resultante se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (139 mg, 48%) como un sólido marrón tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: (100°C) 2,18 (6H, s), 3,17 (1H, t), 3,60 (2H, t), 3,69 (3H, s), 3,87 (2H, br s), 4,00 (2H, t), 6,32 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,34-7,46 (1H, m), 8,34 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,72 (1H, br s), 8,76 (1H, d), 8,90 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 456,23.

Intermedio 123: 4-([3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolol[3,4-b]pirrol-1-il]-6-metoxi-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

Una mezcla de *N*-[4-([3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolol[3,4-b]pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 124**, 256 mg, 0,51 mmoles), hierro en polvo (172 mg, 3,07 mmoles) y NH₄Cl (19,19 mg, 0,36 mmoles) se calentaron en etanol (3 ml) y agua (1 ml) a reflujo durante 18 h. La mezcla bruta se purificó después mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y se concentró a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (198 mg, 82%) como una espuma amarilla; RMN ¹H (CDCl₃) 1,78 (1H, td), 2,07-2,13 (1H, m), 2,15 (1H, dd), 2,29 (3H, s), 2,47 (1H, dd), 2,57-2,65 (2H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,45 (1H, dt), 3,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,07 (1H, ddd), 6,74 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,27-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,45-8,52 (1H, m); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 470,29.

Intermedio 124: N-[4-([3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolol[3,4-b]pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Se añadió DIPEA (0,411 ml, 2,36 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129**, 425 mg, 0,94 mmoles) y (3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1*H*-pirrolol[3,4-b]pirrol (**Intermedio 37**, 250 mg, 1,98 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla enfriada se purificó después mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 7M, y se concentró a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio compuesto del título impuro (396 mg, 84%) como un sólido naranja/rojo. Este sólido se disolvió en la cantidad mínima de CH₂Cl₂, y la disolución resultante se trituró con metanol. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (272 mg, 58%) como un sólido rojo que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 1,86 (1H, dd), 1,94-2,06 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,23 (1H, dd), 2,36-2,45 (2H, m), 2,52-2,58 (1H, m) parcialmente oscurecido mediante el pico de DMSO, 2,91-3,04 (1H, m), 3,18 (1H, t), 3,49 (1H, td), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,40 (1H, t), 6,61 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,51 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,27-8,31 (2H, m), 8,34 (1H, d), 8,51 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 500,17.

Intermedio 125: N¹-(2-Dimetilaminoetil)-5-metoxi-N¹-metil-N⁴-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)]pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina

Una mezcla de N¹-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-N¹-metil-5-nitro-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)]pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina (**Intermedio 126**, 3,7 g, 7,93 mmoles), hierro (2,66 g, 47,58 mmoles) y NH₄Cl (0,318 g, 5,95 mmoles) se calentó en etanol (120 ml) y agua (40 ml) a reflujo durante 2,5 h. Después, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. Los sólidos se trituraron en 5% de CH₃OH/CH₂Cl₂ (100 ml) durante 15 minutos, y después se filtraron. El filtrado se combinó con la mezcla de reacción filtrada concentrada, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (2,50 g, 72%) como una goma marrón; RMN ¹H (CDCl₃): 1,90-1,99 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,37-2,42 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,92-2,98 (2H, m), 3,25 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,21 (2H, t), 6,70 (1H, s), 6,79 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,97 (2H, d), 8,30 (1H, d); m/z: ES⁺ MH⁺ 437,39.

Intermedio 126: N¹-(2-Dimetilaminoetil)-2-metoxi-N¹-metil-5-nitro-N⁴-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)]pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina

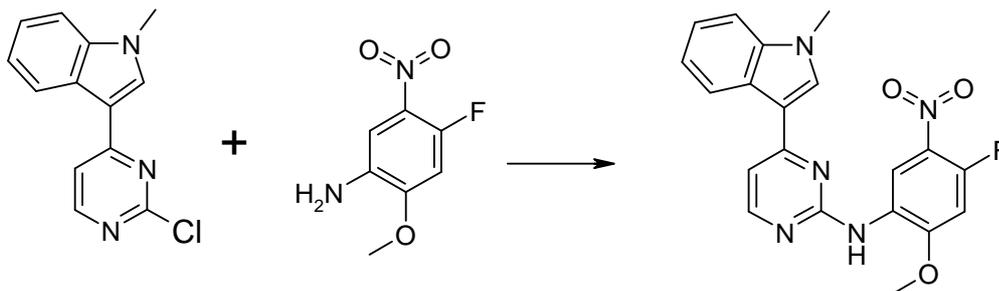
Una mezcla de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)]pirimidin-2-amina (**Intermedio 127**, 3,0 g, 7,81 mmoles), N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina (1,190 ml, 9,37 mmoles) y DIPEA (1,620 ml, 9,37 mmoles) en DMA (45 ml) se calentó a 100°C durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se absorbió en una columna SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con amoníaco metanólico. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc. Esta disolución se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,70 g, 102%) como un aceite naranja; RMN ¹H (CDCl₃): 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,51-2,60 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,21-3,30 (4H, m), 3,96 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,67 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,31 (1H, d), 9,00 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 467,63.

Intermedio 127: N-(4-Fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)]pirimidin-2-amina

Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio 128**, 3,6857 g, 15,70 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 23**, 2,92 g, 15,70 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (3,29 g, 17,28 mmoles) en 2-pentanol (100 ml) se agitó a 85°C en una atmósfera de N₂ durante 1,5 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (250 ml). Esta disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 100 ml), con agua (100 ml) y con salmuera sat. (100 ml). La disolución orgánica se concentró a vacío para dar un producto bruto. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, proporcionó un sólido naranja. Este material se trituró con CH₃OH para dar un sólido, que se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (2,26 g, 37%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,75-1,86 (2H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 3,09 (2H, t), 4,02 (3H, s), 4,12 (2H, t), 7,13 (1H, d), 7,35 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, d), 9,02 (1H, d); m/z: ES⁺ MH⁺ 385.

Intermedio 128: 3-(2-Cloropirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina

Se añadió en una porción bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (1,284 g, 1,81 mmoles) a 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (9 g, 36,27 mmoles), 2,4-dicloropirimidina (5,40 g, 36,27 mmoles) y disolución 2M de Na₂CO₃ (39,9 ml, 79,80 mmoles) en dimetoxietano (250 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 85°C durante 4 h, y después se dejó enfriar hasta r.t. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 ml). Esta disolución se lavó con agua (200 ml) y después con salmuera sat. (200 ml). La disolución orgánica se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (7,91 g, 93%) como un aceite naranja, que solidificó al dejar reposar; RMN ¹H: 1,86 (2H, dt), 1,93-2,00 (2H, m), 3,11 (2H, t), 4,13 (2H, t), 7,68 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,57 (1H, d); m/z: ES⁺ MH⁺ 235.

Intermedio 129: N-(4-Fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)]pirimidin-2-amina

Se añadió en una porción ácido p-toluenosulfónico hidratado (22,73 g, 119,5 mmoles) a una mezcla de 3-(2-

cloropirimidin-4-il)-1-metilindol (**Intermedio 130**, 24,27 g, 99,58 mmoles) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 23**, 18,54 g, 99,58 mmoles) en 2-pentanol (500 ml). La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 2,5 h y después se enfrió hasta r.t. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 2-pentanol (50 ml) y se secó a vacío para dar algo del producto deseado como un sólido amarillo. El filtrado se enfrió, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con 2-pentanol (10 ml). Las dos cosechas de producto se combinaron y se trituraron con CH₃CN para dar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (37,4 g, 95%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 3,92 (3H, s), 4,01 (3H, s), 7,13 (1H, dd), 7,27-7,36 (1H, m), 7,40-7,51 (2H, m), 7,59 (1H, d), 8,26 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,85 (1H, d), 9,46 (1H, s); *m/z* ES⁻ M⁻ 392.

Intermedio 130: 3-(2-Cloropirimidin-4-il)-1-metilindol

10 Se añadió en pequeñas porciones NaH (1,707 g, 42,68 mmoles, dispersión al 40% en aceite mineral) a una mezcla enfriada (0°C) de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-indol (**Intermedio 131**, 8,168 g, 35,57 mmoles) en THF (250 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 h, y después se añadió CH₃I (2,67 ml, 42,68 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h adicionales. La reacción se paralizó mediante adición de NaHCO₃ sat. (25 ml). Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), y la disolución resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml), con agua (50 ml) y con salmuera sat. (50 ml). La disolución orgánica se concentró entonces a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (8,35 g, 96%) como un sólido amarillo pálido; RMN ¹H: 3,90 (3H, s), 7,30 (2H, pd), 7,54-7,60 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,38-8,44 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,53 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 244.

Intermedio 130: 3-(2-Cloropirimidin-4-il)-1-metilindol (Síntesis alternativa)

20 Se añadió en porciones AlCl₃ (197 g, 1,477 moles) a una disolución de 2,4-dicloro-pirimidina (200 g, 1342 mmoles) en dimetoxietano (2 l) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió 1-metilindol (0,172 l, 1,342 moles), y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 2 h, y después se dejó enfriar toda la noche. Después, la mezcla se vertió en agua agitada (20 l), y después se agitó durante 1 h adicional. Después, la mezcla se filtró y el sólido resultante se lavó con agua (3 l). Después, el sólido se secó al aire durante 16 h para dar un sólido rosa (315 g). Este sólido se agitó entonces en CH₃CN a reflujo (6,3 l) durante 1,5 h, en cuyo momento se añadió agua (630 ml). Después, la mezcla se dejó enfriar hasta r.t. y se agitó durante 18 h. La mezcla se agitó entonces a 5°C durante 0,5 h, y después el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó entonces con 10% de CH₃CN frío/agua (2 x 1 l), y después se secó para dar el compuesto del título (220 g, 67%) como un sólido de color crema.

Intermedio 131: 3-(2-Cloropirimidin-4-il)-1*H*-indol

30 Se añadió gota a gota durante un período de 10 minutos CH₃MgBr (3M en éter dietílico, 22,68 ml, 68,03 mmoles) a una disolución agitada de 1*H*-indol (7,97 g, 68,03 mmoles) en 1,2-dicloroetano (250 ml) a 0°C en una atmósfera de N₂. La disolución resultante se agitó durante 15 minutos, y después se añadió en una porción 2,4-dicloropirimidina (15,00 g, 100,69 mmoles). La disolución resultante se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 16 h adicionales. La reacción se paralizó mediante adición de CH₃OH (25 ml), después la mezcla se concentró a vacío y se absorbió sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-20% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (7,17 g, 46%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 7,20-7,28 (2H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,91 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,50 (1H, d), 8,53 (1H, d), 12,06 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 230.

Intermedio 132: 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-Metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrol[3,4-*b*]-pirrol-1-il]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

40 Una mezcla de *N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 133**, 400 mg, 0,82 mmoles), hierro (273 mg, 4,89 mmoles) y NH₄Cl (30,5 mg, 0,57 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 4 h, y después se agitó a r.t. toda la noche. La purificación parcial mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 7M, proporcionó material bruto que se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, proporcionó producto impuro como una goma marrón. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, proporcionó el compuesto del título (123 mg, 33%) como una goma marrón; *m/z* ES⁺ MH⁺ 461,26.

Intermedio 133: *N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-Metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidropirrol[3,4-*b*]-pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

50 Se añadió DIPEA (0,583 ml, 3,35 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 127**, 515 mg, 1,34 mmoles) y (3*aR*,6*aR*)-5-metil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidro-1*H*-pirrol[3,4-*b*]pirrol (**Intermedio 37**, 186 mg, 1,47 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 7M, y después se concentró a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (400 mg, 61%) como una espuma naranja/roja; RMN ¹H (CDCl₃): 1,87 (1H, dd), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,14 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,28 (1H, dd), 2,45 (2H, ddd), 2,60-2,67 (1H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,18-3,34 (3H, m), 3,48-3,58 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,20 (2H, t), 4,40 (1H, ddd), 6,43 (1H, s), 6,86 (1H, d), 7,35 (1H,

s), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,92 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 491,15.

Intermedio 134: 4-[(3*R*)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

5 Una mezcla de *N*-{4-[(3*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 135**, 198,7 mg, 0,42 mmoles), hierro (139 mg, 2,49 mmoles) y NH₄Cl (15,6 mg, 0,29 mmoles) en etanol (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta r.t., se filtró y se concentró a vacío. La purificación parcial mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 0,7M, proporcionó material bruto como una goma amarilla. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (159 mg, 85%) como una espuma marrón; RMN ¹H (CDCl₃): 1,83-1,97 (3H, m), 2,05-2,17 (3H, m), 2,29 (6H, s), 2,83-2,91 (1H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,69 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,69 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,97 (2H, d), 8,29 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 449,65.

Intermedio 135: *N*-{4-[(3*R*)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil}-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

15 Se suspendieron (3*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (64 mg, 0,56 mmoles), *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 127**, 267 mg, 0,53 mmoles) y DIPEA (0,186 ml, 1,07 mmoles) en DMA (2 ml), se cerraron herméticamente en un tubo de microondas, y después se calentaron hasta 140°C durante 1 h en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. La columna se lavó primero con CH₃OH, y después se eluyó con amoníaco metanólico 0,7M. Las fracciones limpias se concentraron a vacío para dar material bruto como una goma naranja. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (201 mg, 79%) como una goma naranja; RMN ¹H (CDCl₃): 1,89-1,98 (3H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,78-2,87 (1H, m), 3,14-3,37 (5H, m), 3,54 (1H, td), 3,96 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,34 (1H, s), 6,85 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 479,60.

Intermedio 136: 4-Metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-*N*'-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

30 Se añadió dicloruro de 1,1-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno paladio (16,7 mg, 0,03 mmoles) a una disolución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (139 mg, 0,62 mmoles), 4-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 137**, 215 mg, 0,52 mmoles), y K₃PO₄ (220 mg, 1,04 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml, desgasificada durante 20 minutos antes del uso). Después, la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, y esta disolución se lavó tres veces con agua, y después con salmuera. La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (160 mg, 72%) como un sólido bronceado tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 1,79-1,87 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,34-2,40 (2H, m), 2,58 (2H, t), 2,98-3,02 (2H, m), 3,15 (2H, t), 3,75 (3H, s), 4,12 (2H, t), 4,32 (2H, br s), 5,67-5,71 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,32 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 432,72.

Intermedio 137: 4-Bromo-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

40 Se calentaron *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 138**, 944 mg, 2,12 mmoles), hierro (710 mg, 12,7 mmoles) y NH₄Cl (85 mg, 1,59 mmoles) en etanol (40 ml) y agua (13 ml) a reflujo durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se filtró. El residuo se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (30 ml) durante 15 minutos, y después se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (30 ml), y se filtraron. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (814 mg, 92%) como un sólido marrón tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 1,80-1,87 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 3,13 (2H, t), 3,77 (3H, s), 4,12 (2H, t), 4,82 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,34 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 415/417.

Intermedio 138: *N*-(4-Bromo-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

50 Una disolución de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina (**Intermedio 128**, 0,893 g, 3,80 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,034 g, 5,43 mmoles) y 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 4**, 0,895 g, 3,62 mmoles) en 2-pentanol (35 ml) se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se dejó enfriar y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en CH₃CN hasta que se formó un precipitado amarillo. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. Después, el sólido se disolvió en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, y la disolución resultante se lavó dos veces con NaHCO₃ sat., y después con agua. La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con CH₃CN, el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico, y después se secó al aire para dar el compuesto del

título (0,946 g, 59%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,80-1,87 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 3,11 (2H, t), 4,04 (3H, s), 4,13 (2H, t), 7,17 (1H, d), 7,50 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, d), 9,10 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 445/447.

Intermedio 139: 4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

5 Una mezcla de *N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 140**, 130 mg, 0,28 mmoles), hierro (94 mg, 1,68 mmoles) y NH₄Cl (10,48 mg, 0,20 mmoles) en etanol (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta r.t., se filtró y se concentró a vacío. La purificación parcial mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 0,7M, proporcionó material bruto como una goma marrón. La purificación adicional
10 mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (111 mg, 91%) como una goma marrón; RMN ¹H (CDCl₃): 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,20 (6H, s), 3,08-3,16 (1H, m), 3,23 (2H, t), 3,35 (1H, s), 3,56 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,93 (2H, dd), 4,20 (2H, t), 6,37 (1H, s), 6,76 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,28 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 435,58.

Intermedio 140: N-[4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

15 Se cerró herméticamente en un tubo de microondas dihidrocloruro de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 109 mg, 0,63 mmoles), *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 127**, 300 mg, 0,60 mmoles), DIPEA (0,386 ml, 2,22 mmoles) y DMA (4 ml), y se calentó hasta 140°C durante 1 h en el reactor de microondas. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se purificó parcialmente mediante
20 cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. La columna se lavó primero con CH₃OH, y después el producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco metanólico 0,7M. Las fracciones limpias se concentraron a vacío para dar una goma naranja. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (140 mg, 50%) como un sólido naranja; RMN ¹H (CDCl₃): 1,90-1,98 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,20 (6H, s), 3,15-3,23 (1H, m), 3,28 (2H, t), 3,69 (2H, dd), 3,96 (3H, s), 4,18 (4H, dt), 6,03 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, d), 9,02 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 465,61.

Intermedio 141: 4-Metoxi-6-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-N'-[4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

Se calentaron a reflujo *N*-[2-metoxi-4-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 142**, 320 mg, 0,65 mmoles), hierro (219 mg, 3,91 mmoles) y NH₄Cl (26,2 mg, 0,49 mmoles) en etanol (18 ml) y agua (6 ml) durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 15 minutos, y después la mezcla se filtró. Los residuos se volvieron a triturar con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml), y después la mezcla se filtró. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (251 mg, 84%) como una goma marrón que cristalizó al dejar reposar; RMN ¹H: 1,64-1,76 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 1,91-2,03 (2H, m), 2,08 (2H, dd), 2,39 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,06 (2H, t), 3,56 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,82 (2H, d), 4,01 (2H, s), 4,10 (2H, t), 6,25 (1H, s), 6,91 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,23 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 461,37.

Intermedio 142: N-[2-Metoxi-4-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

40 Se calentaron a 100°C *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 127**, 300 mg, 0,78 mmoles), 8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octano (**Intermedio 47**, 118 mg, 0,94 mmoles) y DIPEA (0,162 ml, 0,94 mmoles) en DMA (4 ml) durante 1,75 h. La mezcla se absorbió después sobre una columna SCX, después la columna se lavó con CH₃OH, y después se eluyó con amoníaco metanólico 7M 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (321 mg, 84%) como una
45 espuma naranja; RMN ¹H: 1,62-1,74 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,65 (2H, t), 3,03 (2H, t), 3,71 (2H, d), 3,95 (3H, s), 4,04-4,15 (4H, m), 6,27 (1H, s), 7,01 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,54 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 491,6.

Intermedio 143: 4-Metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-N'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina

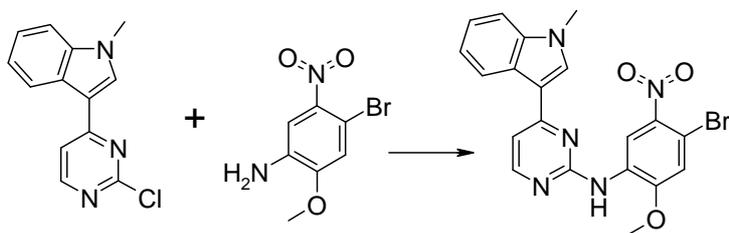
50 Se añadió dicloruro de 1,1-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (16,74 mg, 0,03 mmoles) a una disolución que contiene 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (139 mg, 0,62 mmoles), 4-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina (**Intermedio 144**, 220 mg, 0,52 mmoles), y K₃PO₄ (220 mg, 1,04 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml, desgasificada durante 20 minutos antes del uso). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc. Esta disolución se lavó con agua (×3), con salmuera, y después se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (191 mg, 84%) como un sólido bronceado tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,31 (3H, s), 2,37-2,43 (2H, m), 2,61 (2H, t),

3,01-3,04 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, br s), 5,70-5,73 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,18-7,22 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,34 (1H, s), 8,46 (1H, d); m/z : ES⁺ MH⁺ 441,57.

Intermedio 144: 4-Bromo-6-metoxi-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-benceno-1,3-diamina

5 Se calentaron a reflujo *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 145**, 1,074 g, 2,36 mmoles), hierro (0,792 g, 14,19 mmoles) y NH₄Cl (95 mg, 1,77 mmoles) en etanol (39 ml) y agua (13 ml) durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (30 ml) durante 15 minutos, y después la mezcla se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (30 ml), y después la mezcla se filtró. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (0,937 g, 93%)
10 como una espuma de color crema; RMN ¹H: 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,86 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,18-7,30 (3H, m), 7,54 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, d); m/z : ES⁺ MH⁺ 424/426.

Intermedio 145: N-(4-Bromo-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina



15 Una disolución de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metilindol (**Intermedio 130**, 0,829 g, 3,40 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,924 g, 4,86 mmoles) y 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 4**, 0,8 g, 3,24 mmoles) se calentó a reflujo en 2-pentanol (32 ml) en una atmósfera de N₂ durante 18 h. Después, la mezcla se dejó enfriar, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con CH₃CN hasta que se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se suspendió en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x) seguido de agua. La disolución orgánica se concentró entonces a vacío, y el residuo resultante se trituró en CH₃CN/agua. Después, la mezcla se filtró, y el sólido recogido se lavó con CH₃CN seguido de éter dietílico y después se secó al aire para dar el compuesto del título (1,082 g, 74%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 3,90 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,15-7,21 (1H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,56 (1H, d), 8,34 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,40-8,45 (2H, m), 9,20 (1H, s); m/z : ES⁺ MH⁺ 454/456.

25 **Intermedio 146: 4-Metoxi-6-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-N'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina**

Una mezcla de *N*-[2-Metoxi-4-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 147**, 200 mg, 0,40 mmoles), hierro (134 mg, 2,40 mmoles) y NH₄Cl (16 mg, 0,30 mmoles), etanol (18 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, y después la mezcla se dejó enfriar. Después, la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 15 minutos, y después la mezcla se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (15 ml), y después la mezcla se filtró. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (144 mg, 77%)
30 como una espuma verde oscura; RMN ¹H: 1,66-1,80 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,66 (2H, t), 3,59 (2H, d), 3,75 (3H, s), 3,83-3,91 (5H, m), 4,01 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,09 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,21-7,28 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,70 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, d); m/z : ES⁺ MH⁺ 470,7.

Intermedio 147: N-[2-Metoxi-4-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

40 Una mezcla de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129**, 300 mg, 0,76 mmoles), 8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octano (**Intermedio 47**, 115 mg, 0,92 mmoles), DIPEA (0,158 ml, 0,92 mmoles) y DMA (4 ml) se calentó a 100°C durante 1 h. Después, la mezcla se absorbió sobre una columna SCX, y la columna se lavó con CH₃OH. Después, la columna se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂, y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (209 mg, 55%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 1,71 (2H, dt), 2,00-2,10 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,74 (2H, d), 3,88 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,11 (2H, d), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,28-8,34 (2H, m), 8,36 (1H, d), 8,63 (1H, s); m/z : ES⁺ MH⁺ 500,6.

45 **Intermedio 148: 4-[(3S)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-N-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina**

Una mezcla de *N*-[4-[(3S)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 149**, 230 mg, 0,47 mmoles), hierro (158 mg, 2,83 mmoles), NH₄Cl (17,7 mg, 0,33 mmoles), etanol (9 ml) y

agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 50 minutos. Se consideró que la reacción estaba incompleta, así que se añadió más hierro (158 mg, 2,83 mmoles) y NH₄Cl (17,7 mg, 0,33 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h adicionales. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1,5-7% de amoníaco metanólico 7M en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (187 mg, 87%) como una espuma gris; RMN ¹H: 1,78 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,86 (1H, d), 2,90-3,01 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,15-7,21 (1H, m), 7,22-7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,74 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,43 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458,75.

Intermedio 149: N-[4-[(3S)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina

Se disolvieron *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129**, 295 mg, 0,75 mmoles), ((3S)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (103 mg, 0,90 mmoles) y DIPEA (0,196 ml, 1,13 mmoles) en DMA (3 ml), y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta 100°C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después se enfrió hasta r.t., se diluyó con CH₃OH y se absorbió sobre una columna SCX. La columna se lavó con CH₃OH, y después se eluyó con amoníaco metanólico 1:1 en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2-7% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (235 mg, 64%) como un sólido rojo; RMN ¹H: 1,83 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,72-2,86 (1H, m), 3,17 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,21-7,31 (1H, m), 7,52 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,23-8,33 (2H, m), 8,36 (1H, d), 8,58 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 488,35.

Intermedio 150: 4-Metoxi-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-N'-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de *N*-[2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 151**, 285 mg, 0,56 mmoles), hierro (188 mg, 3,36 mmoles), NH₄Cl (21 mg, 0,39 mmoles) etanol (10,5 ml) y agua (3,5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se consideró que la reacción estaba incompleta así que se añadieron más NH₄Cl (21 mg, 0,39 mmoles) y hierro (188 mg, 3,36 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h adicionales. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 2-10% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (183 mg, 69%) como una goma naranja, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,30 (3H, s), 2,36-2,45 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,98-3,06 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,09 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,38-7,49 (2H, m), 8,00 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,80 (2H, m); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 427.

Intermedio 151: N-[2-Metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Una disolución de 3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio 152**, 256 mg, 1,00 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (271 mg, 1,43 mmoles) y 2-metoxi-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-nitroanilina (**Intermedio 3**, 250 mg, 0,95 mmoles) y 2-pentanol (12 ml) se calentó a reflujo durante 4 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró entonces a vacío, y el residuo se disolvió en CH₃OH. Esta disolución se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío para dar un residuo que se disolvió en DMF caliente (10 ml). Esta disolución se filtró y se concentró a vacío para proporcionar una goma que se trituró con CH₃CN (10 ml) para dar el compuesto del título (285 mg, 66%) como un polvo amarillo; RMN ¹H: 2,36 (5H, s), 2,67 (2H, s), 3,07 (2H, s), 4,02 (3H, s), 5,66 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, m), 8,45 (2H, t), 8,59 (1H, d), 8,83 (2H, t), 8,90 (1H, s); *m/z*: ES⁻ M-H⁻ 456.

Intermedio 152: 3-(2-Cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina

Se añadió K₂CO₃ (5,18 g, 37,50 mmoles) a yoduro de 1-aminopiridinio (4,50 g, 20,25 mmoles) y (*E*)-2-cloro-4-(2-etoxivinil)pirimidina (**Intermedio 153**, 2,77 g, 15 mmoles) en DMF (20 ml) a 25°C. La suspensión azul oscura resultante se agitó a 25°C durante 15 h (se puso de color rojo muy intenso), y después se calentó hasta 110°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se añadió a agua (100 ml), y el sólido resultante marrón se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante succión. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 4) y con salmuera saturada (50 ml). La disolución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se combinó con el sólido marrón previamente recogido, y se disolvió en THF (100 ml). Esta disolución se filtró a través de una almohadilla de sílice de 30 g. El eluyente se concentró, y el residuo resultante se lavó con CH₃OH a -70°C para dar el compuesto del título (1,274 g, 37%) como un sólido cristalino beige; RMN ¹H: 7,19 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,49 (1H, m), 8,61 (1H, d), 8,85-8,91 (1H, m), 8,92 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 231.

Intermedio 153: 4-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-6-metoxi-N-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de *N*-[4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 154**, 440 mg, 0,93 mmoles), hierro (311 mg, 5,56 mmoles), NH₄Cl (37,2 mg, 0,70 mmoles), etanol (15 ml) y

agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 15 minutos, y después se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (10 ml), y después se filtraron. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (339 mg, 82%) como un sólido amarillo tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 1,73-1,83 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,81-2,90 (1H, m), 2,92-3,00 (2H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,28 (2H, br s), 6,71 (1H, s), 7,07 (1H, td), 7,20 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,37-7,42 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,79 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 445,33.

Intermedio 154: N-[4-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Se añadió (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,166 ml, 1,31 mmoles) a una suspensión de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 155**, 415 mg, 1,09 mmoles) y DIPEA (0,227 ml, 1,31 mmoles) en DMA (3,2 ml), y la mezcla se calentó a 85°C durante 1 h. La purificación parcial se logró mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones limpias se combinaron y concentraron. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-7% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (443 mg, 86%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 1,77-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,75-2,84 (1H, m), 3,14-3,26 (3H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,08 (1H, td), 7,27 (1H, d), 7,34-7,39 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,78 (1H, s), 8,80 (1H, d); *m/z* ES⁺ MH⁺ 475,31.

Intermedio 155: N-(4-Fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio 152**, 1,476 g, 6,40 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (**Intermedio 23**, 1,310 g, 7,04 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,339 g, 7,04 mmoles) y 2-pentanol (45 ml) se calentó a 125°C durante 22 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró. El sólido se lavó con CH₃OH, con éter dietílico, y después se secó en el filtro para dar un sólido marrón. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂, y esta disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (x3), con agua y con salmuera, después se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en CH₃CN hirviendo, y después se dejó enfriar. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se secó al aire para dar el compuesto del título (1,29 g, 53%) como un sólido marrón; RMN ¹H: 4,03 (3H, s), 7,11 (1H, td), 7,37 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,43-7,48 (1H, m), 8,45 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, d), 8,82-8,84 (2H, m), 9,00 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 381,54.

Intermedio 156: 4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-6-metoxi-N-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de N-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 157**, 355 mg, 0,77 mmoles), hierro (258 mg, 4,63 mmoles), NH₄Cl (30,9 mg, 0,58 mmoles), etanol (12,6 ml) y agua (4,2 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 15 minutos, y después la mezcla se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (20 ml), y después se filtraron. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (249 mg, 75%) como un sólido marrón tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,12 (6H, s), 3,02-3,09 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,71 (3H, s), 3,98 (2H, t), 4,04 (2H, br s), 6,28 (1H, s), 7,05 (1H, td), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,36-7,41 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,77 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 431,35.

Intermedio 157: N-[4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Se añadió dihidrocloruro de N,N-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 227 mg, 1,31 mmoles) a una suspensión de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 155**, 415 mg, 1,09 mmoles) y DIPEA (0,755 ml, 4,36 mmoles) en DMA (3,2 ml), y la mezcla se calentó a 85°C durante 1 h. La mezcla se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-7% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (360 mg, 72%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 2,15 (6H, s), 3,12-3,19 (1H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,04-4,09 (2H, m), 6,29 (1H, s), 7,08 (1H, td), 7,28 (1H, d), 7,36-7,41 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,45-8,49 (2H, m), 8,78 (1H, s), 8,80 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 461,33.

Intermedio 158: N'-(2-Dimetilaminoetil)-5-metoxi-N'-metil-N'-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,2,4-triamina

Una mezcla de N'-(2-dimetilaminoetil)-2-metoxi-N'-metil-5-nitro-N-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,4-diamina (**Intermedio 159**, 440 mg, 0,95 mmoles), hierro (319 mg, 5,71 mmoles), NH₄Cl (38,2 mg, 0,71 mmoles), etanol (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró en 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 15 minutos, y después la mezcla se filtró. Los residuos se trituraron de nuevo con 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (20 ml), y después se filtraron. Los filtrados combinados

se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (321 mg, 78%) como una goma marrón tras la trituración con éter dietílico; RMN ¹H: 2,18 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,65 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,57 (2H, br s), 6,77 (1H, s), 7,07 (1H, td), 7,22 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,37-7,42 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,77-8,80 (1H, m); *m/z* ES⁺ MH⁺ 433,36.

Intermedio 159: N'-(2-Dimetilaminoetil)-2-metoxi-N'-metil-5-nitro-N-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,4-diamina

Se añadió N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina (138 mg, 1,35 mmoles) a una suspensión de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 155**, 428 mg, 1,13 mmoles) y DIPEA (0,234 ml, 1,35 mmoles) en DMA (3,3 ml), y la mezcla se calentó a 85°C durante 1,5 h. La purificación parcial se logró mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (444 mg, 85%) como un aceite naranja; RMN ¹H: 2,18 (6H, s), 2,50-2,53 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,26-3,30 (2H, m), 3,95 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,09 (1H, td), 7,30 (1H, d), 7,35-7,40 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,47-8,51 (2H, m), 8,79 (1H, s), 8,79-8,82 (1H, m); *m/z* ES⁺ MH⁺ 463,33.

Intermedio 160: 4-[(3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il]-6-metoxi-N-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de N-[4-[(3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 161**, 190 mg, 0,39 mmoles), hierro (131 mg, 2,34 mmoles), NH₄Cl (14,62 mg, 0,27 mmoles), etanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 h, y después se agitó a r.t. toda la noche. La purificación parcial se logró mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7N. Después, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, proporcionó material impuro. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se purificaron adicionalmente mediante FCC, eluyendo con 0-2,5% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, para dar el compuesto del título (100 mg, 56%); *m/z* ES⁺ MH⁺ 457,21.

Intermedio 161: N-[4-[(3aR,6aR)-5-Metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Se añadió DIPEA (0,343 ml, 1,97 mmoles) a una suspensión de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 155**, 300 mg, 0,79 mmoles) y (3aR,6aR)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]pirrol (**Intermedio 37**, 109 mg, 0,87 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Después, las fracciones apropiadas se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 0-4% de amoníaco metanólico 7N en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (198 mg, 52%) como un sólido naranja/rojo ligeramente impuro, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H (CDCl₃): 1,89 (1H, dd), 2,06-2,18 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,31 (1H, dd), 2,47 (2H, ddd), 2,65 (1H, t), 2,99-3,10 (1H, m), 3,26 (1H, t), 3,51-3,60 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,39-4,46 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,93 (1H, td), 7,04 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, ddd), 8,36 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, m), 8,58 (1H, m), 8,98 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 487,15.

Intermedio 162: 4-Metoxi-6-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-N'-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina

Una mezcla de N-[2-metoxi-4-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 163**, 404 mg, 0,83 mmoles), hierro (278 mg, 4,98 mmoles), NH₄Cl (33,3 mg, 0,62 mmoles), etanol (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y los residuos se lavaron con CH₃OH-CH₂Cl₂ 1:10 (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron a vacío sobre sílice. La purificación mediante FCC, eluyendo con 1-10% de amoníaco metanólico en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (338 mg, 89%) como un sólido amarillo; RMN ¹H: 1,72 (2H, dt), 2,11 (2H, dd), 2,42 (3H, s), 2,66 (2H, t), 3,63 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,87 (2H, d), 4,03 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,06 (1H, td), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,35-7,42 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,77 (1H, t); *m/z* ES⁺ MH⁺ 457,36.

Intermedio 163: N-[2-Metoxi-4-(8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-5-nitrofenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Se añadió 8-metil-2,8-diazaespiro[3,4]octano (**Intermedio 47**, 133 mg, 0,88 mmoles) a una suspensión de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-amina (**Intermedio 155**, 280 mg, 0,74 mmoles) y DIPEA (0,153 ml, 0,88 mmoles) en DMA (3 ml), y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. Después, la mezcla se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco metanólico 7M. Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron a vacío. La purificación adicional mediante FCC, eluyendo con 1-8% de CH₃OH en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (300 mg) como una película seca naranja; RMN ¹H: 1,71 (2H, dt), 2,05 (2H, dd), 2,40 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,75 (2H, d), 3,95 (3H, s), 4,11 (2H, d), 6,31 (1H, s), 7,09

(1H, td), 7,28 (1H, d), 7,35-7,41 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,79-8,82 (1H, m); m/z ES⁺ MH⁺ 487,30.

Intermedio 164: 4-[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-N-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina

5 Se añadió agua (4 ml) a una mezcla agitada de *N*-[4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 165**, 286 mg, 0,60 mmoles), hierro (202 mg, 3,62 mmoles), NH₄Cl (22,6 mg, 0,42 mmoles) y etanol (24 ml). La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 3 h, y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™) y se concentró a vacío. La purificación parcial mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M, dio el compuesto del título (312 mg, 116%)

10 como una goma marrón, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,13 (2H, d), 2,32 (2H, d), 2,80 (6H, d), 2,87-2,98 (2H, m), 3,19 (2H, d), 3,77 (3H, s), 6,74 (1H, s), 7,17 (4H, ddd), 7,46 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,28 (2H, dd), 8,43 (1H, d), 11,76 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 444.

Intermedio 165: N-[4-[(3R)-3-dimetilaminopirrolidin-1-il]-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina

15 Se añadió (3R)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (92 mg, 0,81 mmoles) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 68**, 404 mg, 0,73 mmoles) y DIPEA (0,256 ml, 1,46 mmoles) en 3 ml de DMA. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La purificación parcial se logró mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX (20 g) y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar una goma naranja/marrón. Esta goma se trituró con etanol (15 ml) para dar un sólido que se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para dar el

20 compuesto del título (291 mg, 84%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 1,82 (1H, dt), 2,12-2,20 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,73-2,83 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,97 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,07 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,28-8,31 (2H, m), 8,35 (1H, d), 8,57 (1H, s), 11,78 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 474,30.

Intermedio 166: 4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-N-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-6-metoxibenceno-1,3-diamina

25 Se añadió agua (4 ml) a una mezcla de *N*-[4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 167**, 240 mg, 0,52 mmoles), hierro (175 mg, 3,13 mmoles), NH₄Cl (19,56 mg, 0,37 mmoles) y etanol (24 ml). La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 3 h, y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™). El filtrado se concentró a vacío, y se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (241 mg, 107%) como una goma marrón que se usó sin purificación adicional; m/z ES⁺ MH⁺ 430.

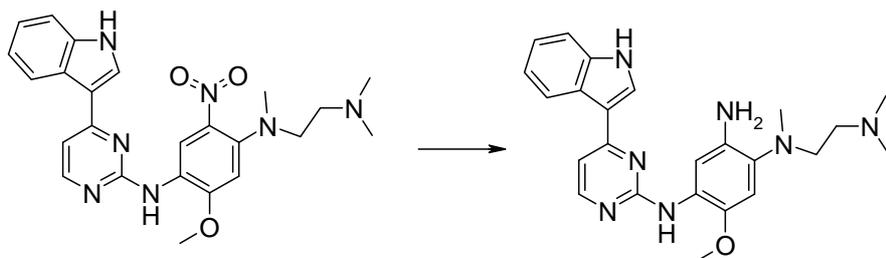
30

Intermedio 167: N-[4-(3-Dimetilaminoazetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina

35 Se añadió dihidrocloruro de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina (**Intermedio 26**, 140 mg, 0,81 mmoles) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 68**, 406 mg, 0,74 mmoles) y DIPEA (0,514 ml, 2,94 mmoles) en DMA (3 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. Después, la mezcla se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX (20 g) y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar una goma naranja/marrón. Esta goma se trituró con etanol (15 ml) para dar un sólido que se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (245 mg, 72%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 2,15 (6H, s), 3,17 (1H, dd), 3,76 (2H, dd), 3,97 (3H, s), 4,03-4,10 (2H, m), 6,29 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,14-7,21 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,28-8,37 (3H, m), 8,64 (1H, s), 11,79 (1H, s); m/z ES⁺ MH⁺ 460,32.

40

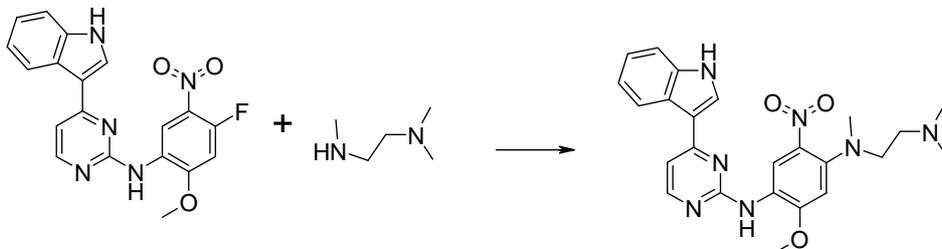
Intermedio 168: N'-(2-Dimetilaminoetil)-N'-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-5-metoxi-N'-metilbenceno-1,2,4-triamina



45 Se añadió agua (4 ml) en una porción a una mezcla de *N'*-(2-dimetilaminoetil)-*N'*-[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]-2-metoxi-*N'*-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina (**Intermedio 169**, 270 mg, 0,59 mmoles), hierro (196 mg, 3,51 mmoles), NH₄Cl (21,9 mg, 0,41 mmoles) y etanol (24 ml). La mezcla resultante se calentó a 105°C durante 3 h, y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite™). El filtrado se concentró a vacío, y después se purificó parcialmente mediante

5 cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35M. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (244 mg, 97%) como un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional; RMN ¹H: 2,18 (6H, s), 2,37 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,77 (1H, s), 7,03-7,26 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,18-8,35 (2H, m), 8,42 (1H, d), 11,72 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 432.

Intermedio 169: *N'*-(2-Dimetilaminoetil)-*N*-[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]-2-metoxi-*N'*-metil-5-nitrobenzeno-1,4-diamina



10 Se añadió *N*¹,*N*¹,*N*²-trimetiletano-1,2-diamina (83 mg, 0,82 mmoles) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 68**, 409 mg, 0,74 mmoles), DIPEA (0,259 ml, 1,48 mmoles) y DMA (3 ml). La mezcla resultante se calentó en un microondas a 140°C durante 0,5 h. La purificación parcial se logró mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX (20 g) y eluyendo con amoníaco metanólico 0,35 M. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para proporcionar una goma naranja/marrón. Esta goma se trituró con etanol (15 ml) para dar un sólido que se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (275 mg, 80%) como un sólido naranja; RMN ¹H: 2,18 (6H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,97 (3H, s), 6,87 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,46 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,33 (3H, dd), 8,66 (1H, s), 11,80 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 462,34.

Intermedio 170: *N*-[2-[[5-Metoxi-4-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metilamino]etil]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo

20 Se añadió cloruro de acrilóilo (0,069 mL, 0,85 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) gota a gota en 5 minutos as una solución de *N*-[2-[[2-amino-5-metoxi-4-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metilamino]etil]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 171**, 377 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (0,234 mL, 1,42 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) enfriada en un baño de hielo/metanol. La mezcla se agitó durante 0,5 h. A continuación, la mezcla se diluyó con CH₃OH al 10% en CH₂Cl₂. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y después se concentró al vacío. Tras purificar por FCC, eluyendo con un 0-3% de CH₃OH en CH₂Cl₂, se obtuvo el compuesto del título (325 mg, 78%) como una espuma amarilla; RMN ¹H: 1,38 (9H, s), 2,71 (3H, s), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,73-5,78 (1H, m), 6,27 (1H, dd), 6,67 (1H, dd), 6,99 (1H, s), 7,17 (1H, t), 7,21-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,62 (1H, s), 8,99 (1H, s), 9,10 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 584,73.

Intermedio 171: *N*-[2-[[2-Amino-5-metoxi-4-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metilamino]etil]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo

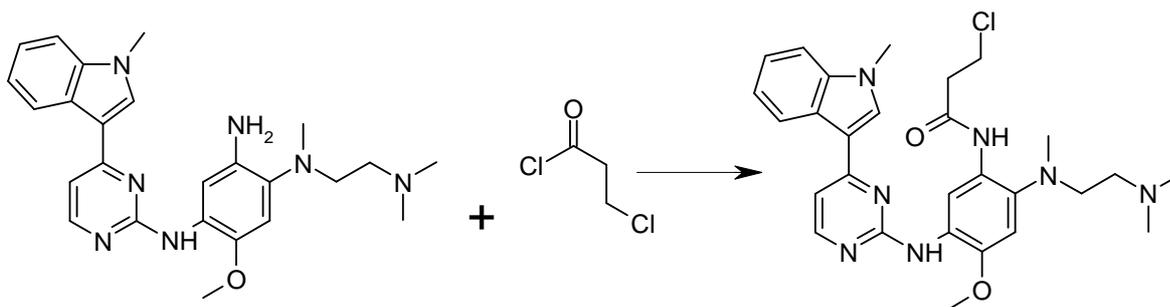
35 Se calentaron *N*-[2-[[5-metoxi-4-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-nitrofenil]-metilamino]etil]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 172**, 428 mg, 0,76 mmol), hierro (255 mg, 4,57 mmol) y NH₄Cl (30,6 mg, 0,57 mmol) en etanol (16 mL) y agua (5,33 mL) a reflujo durante 1,5 h (calentador a 100 °C) y después la mezcla se enfrió y concentró al vacío. Se añadió un 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂ (30 mL) al residuo resultante y se filtró. De nuevo se añadió un 10% de CH₃OH/CH₂Cl₂ a los residuos (30 mL) y se filtró. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Tras purificar por FCC, eluyendo con un 0-5% de CH₃OH en CH₂Cl₂, se obtuvo el compuesto del título (380 mg, 94%) como una espuma de color marrón claro; RMN ¹H: 1,41 (9H, s), 2,64 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,95 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,42 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 532,37.

Intermedio 172: *N*-[2-[[5-Metoxi-4-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-nitrofenil]-metilamino]etil]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo

45 Se añadió *N*-metil-*N*-(2-metilaminoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 173**, 300 mg, 1,59 mmol) a una suspensión de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-indol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 129**, 522 mg, 1,33 mmol) y DIPEA (0,462 mL, 2,65 mmol) en DMA (5 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 100 °C durante 4 h. A continuación la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Tras purificar por FCC, eluyendo con un 0-2% de CH₃OH en CH₂Cl₂, se obtuvo el compuesto del título (431 mg, 58%) como un sólido naranja después de añadir éter dietílico; RMN ¹H: 1,37 (9H, s), 2,79 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,29-3,36 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,21-7,28 (2H, m), 7,53 (1H, br d), 8,04 (1H, s), 8,31-8,38 (3H, m), 8,72 (1H, br s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 562,35.

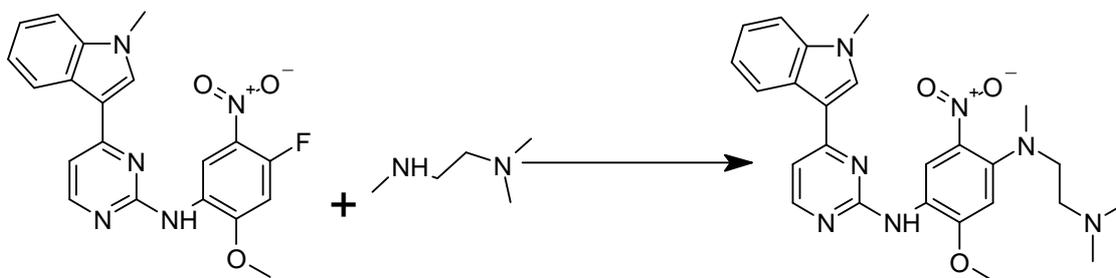
Intermedio 173: *N*-metil-*N*-(2-metilaminoetil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,95 g, 22,69 mmol) en CH₂Cl₂ (240 mL) gota a gota a una solución agitada de *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (4 g, 45,38 mmol) en CH₂Cl₂ (80 mL) durante un periodo de 20 h. La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 3 h. A continuación la mezcla se lavó secuencialmente con Na₂CO₃ sat. (2 x 100 mL), agua (50 mL) y salmuera sat. (50 mL). La solución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Tras purificar por FCC, eluyendo con un 0-10% de CH₃OH en CH₂Cl₂, se obtuvo el compuesto del título (2,177 g, 51%) como un aceite de color amarillo pálido; RMN ¹H: 1,40 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,57 (2H, t), 2,79 (3H, s), 3,20 (2H, t).

Intermedio 174: 3-Cloro-*N*-[2-[2-dimetilaminoetil(metil)amino]-4-metoxi-5-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]propanamida

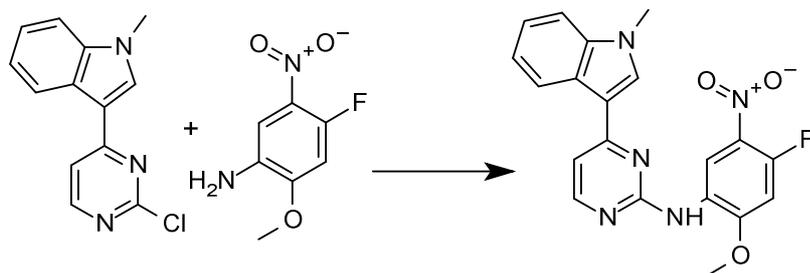
Se

añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (9,78 g, 74,74 mmol) a -50 °C a una suspensión agitada de *N*'-(2-dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina (**Intermedio 175**, 33 g, 62,29 mmol) y K₂CO₃ (6,09 g, 43,6 mmol) en acetona (300 mL). La mezcla resultante se calentó hasta -20 °C y se agitó durante 0,5 h. Se añadieron CH₃OH (27,75 mL) y solución de NaOH (2,24 g, 56,06 mmol en 300 mL de agua). La mezcla resultante se agitó durante 3-4 h a r.t. El sólido se recogió por filtración y se secó a 50 °C para obtener el compuesto del título (32,5 g, 95%). RMN ¹H: (CDCl₃) 2,95 (2H, t), 3,04 (6H, d), 3,50 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,81 (2H, t), 4,01 (6H, s), 4,33-4,37 (2H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 7,47 (1H, t), 7,51-7,55 (1H, m), 8,11-8,21 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,17 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 536,24.

Intermedio 175: *N*'-(2-Dimetilaminoetil)-2-metoxi-*N*'-metil-*N*'-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-5-nitro-benceno-1,4-diamina

Se añadió *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (26,93 g, 208,4 mmol) a r.t. a una solución agitada de *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitro-fenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina (**Intermedio 176**, 65 g, 160,28 mmol) y *N,N,N'*-trimetil-etano-1,2-diamina (19,65 g, 192,3 mmol) en DMA (630 mL). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 5-6 h y después se enfrió hasta r.t. Posteriormente, se añadió agua (630 mL) y la mezcla se agitó durante 3-4 h. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (315 mL) y se secó a 50 °C durante 12 h para obtener el compuesto del título (79,4 g, 96%) como un sólido naranja; RMN ¹H (CDCl₃): 2,29 (6H, s) 2,60 (2H, t), 2,93 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,96 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,30-7,38 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,56 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,41 (1H, d), 9,59 (1H, s); *m/z* ES⁺ MH⁺ 476,23.

Intermedio 176: *N*-(4-Fluoro-2-metoxi-5-nitro-fenil)-4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-amina



Se añadió 1,4-dioxano (585 mL) a una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-indol (**Intermedio 177**, 50 g, 160,04 mmol), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitro-anilina (38,03 g, 192,04 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (37,09 g, 192,04 mmol) a r.t. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se desactivó con amoníaco acuoso al 23% (39,59 mL, 480,1 mmol) y agua (195 mL, 510,1 mmol), y precipitó un sólido. La suspensión resultante se agitó a r.t. durante 3-4 h. El sólido se recogió por filtración y se secó a 50 °C al vacío durante 12 h para obtener el compuesto del título (74,6 g, 85%) como un sólido amarillo; RMN ¹H (CDCl₃): 4,01 (6H, s), 6,90 (1H, d), 7,37-7,48 (4H, m), 8,05-8,12 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,34 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 394,12.

Intermedio 177: 3-(2-Cloropirimidin-4-il)-1-metil-indol

Se añadieron FeCl₃ (77,16 g, 459,12 mmol) y 1-metilindol (68,28 g) a 60 °C a una solución agitada de 2, 4-dicloropirimidina (70,5 g, 463,76 mmol) en dimetoxietano (900 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar, precipitó un sólido al añadir metanol (345 mL) y agua (900 mL). La suspensión resultante se agitó durante 3h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con CH₃OH (1,38 L) y se secó a 50 °C durante la noche para obtener el compuesto del título (138,7 g, 81,5%) como un sólido púrpura; RMN ¹H (CDCl₃) 3,89 (3H, s), 7,36-7,41 (3H, m), 7,49 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,45 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 244,05.

Formas polimórficas cristalinas útiles de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)prop-2-enamida (denominadas aquí "**Compuesto X**") y su sal mesilato (denominada aquí "**Sal mesilato Y**")

Forma polimórfica A del Compuesto X

El **Compuesto X** producido inicialmente resultó ser un sólido amorfo. A continuación, la Forma polimórfica cristalina A del **Compuesto X** se preparó tomando parte de este **Compuesto X** amorfo (~20 mg) y suspendiéndolo en ciclohexano (~2 mL) a 50 °C mientras se agitaba con un imán durante ~4 días. La muestra se dejó enfriar, se retiró el tapón del vial y la muestra se dejó secar en condiciones ambientales para obtener la Forma A del **Compuesto X**. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del **Compuesto X** se muestra en la Figura 1. El termograma de CDB de la Forma A del **Compuesto X** se muestra en la Figura 2, la cual muestra un evento inicial que comienza a 35,1 °C y es máximo a 50,1 °C seguido de una endoterma de fusión posterior que comienza a 80,2 °C y es máxima a 88,3 °C.

Forma polimórfica B del Compuesto X

El **Compuesto X** producido inicialmente resultó ser un sólido amorfo. A continuación, la Forma polimórfica cristalina B del **Compuesto X** se preparó tomando parte de este **Compuesto X** amorfo (~20 mg) y disolviéndolo en la cantidad mínima requerida de EtOAc para conseguir que se disolviera completamente. A continuación, se dejó que esta solución se evaporara a sequedad en condiciones ambientales para obtener la Forma B del **Compuesto X**. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B del **Compuesto X** se muestra en la Figura 3. El termograma de CDB de la Forma B del **Compuesto X** se muestra en la Figura 4, la cual muestra una endoterma de fusión que comienza a 94,1 °C y es máxima a 113,6 °C.

Forma polimórfica C del Compuesto X

El **Compuesto X** producido inicialmente resultó ser un sólido amorfo. A continuación, la Forma polimórfica cristalina C del **Compuesto X** se preparó tomando parte de este **Compuesto X** amorfo (~20 mg) y disolviéndolo en la cantidad mínima requerida de éter dietílico para conseguir que se disolviera completamente. A continuación, se dejó que esta solución se evaporara a sequedad en condiciones ambientales para obtener la Forma C del **Compuesto X**. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma C del **Compuesto X** se muestra en la Figura 5. El termograma de CDB de la Forma C del **Compuesto X** se muestra en la Figura 6, la cual muestra una endoterma de fusión que comienza a 91,1 °C y es máxima a 103,8 °C.

Forma polimórfica D del Compuesto X

La Forma polimórfica D del **Compuesto X**, que se cree que es una forma monohidratada cristalina del **Compuesto X**, se produjo mediante el método descrito anteriormente para el Ejemplo 28 – Síntesis alternativas 1 y 2.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma D del **Compuesto X** se muestra en la Figura 7. El termograma de CDB de la Forma C del **Compuesto X** se muestra en la Figura 8, la cual muestra una endoterma de fusión que comienza a 108,8 °C y es máxima a 117,7 °C. Los análisis termogravimétricos indicaron que existía una pérdida de peso de aproximadamente un 3,3%, lo cual sugiere que se trata de una forma monohidratada (monohidrato teórico = 3,5%). El termograma de ATG se muestra en la Figura 9.

Forma polimórfica E del Compuesto X

La Forma polimórfica E del **Compuesto X**, que se cree que es una forma hidratada con estequiometría 1,25 del **Compuesto X**, se produjo suspendiendo el **Compuesto X** [154 g, preparado como se describe en el Ejemplo 28 (utilizando cloruro de acrilóilo)] en una mezcla de metanol (150 mL) y agua (600 mL). Se añadieron 10 g del **Compuesto X** (Forma D) y la suspensión se agitó a r.t. durante 4 días. A continuación, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después se dejó secar. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma E del **Compuesto X** se muestra en la Figura 10. El termograma de CDB de la Forma E del **Compuesto X** se muestra en la Figura 11 que muestra un evento inicial que comienza a 66,1 °C y es máximo a 77,2 °C, seguido de un evento posterior que comienza a 93,6 °C y es máximo a 101,5 °C, seguido de una endoterma de fusión posterior que comienza a 130,9 °C y es máxima a 135,3 °C. El análisis termogravimétrico indicó que existía una pérdida de peso de aproximadamente un 4,7% lo cual sugiere que se trata de una forma hidratada equivalente a un hidrato con estequiometría 1,25. (hidrato 1,25 teórico = 4,3%). El termograma de ATG se muestra en la Figura 12.

Forma polimórfica F del Compuesto X

La Forma polimórfica F del **Compuesto X**, que se cree que es una forma hidratada con estequiometría 0,25 del **Compuesto X**, se produjo tomando parte de la Forma E del **Compuesto X** y secándolo al vacío, a r.t., hasta alcanzar un peso constante. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma F del **Compuesto X** se muestra en la Figura 13. El termograma de CDB de la Forma F del **Compuesto X** se muestra en la Figura 14, la cual muestra un evento inicial que comienza a 80,9 °C y es máximo a 92,8 °C, seguido de una endoterma de fusión posterior que comienza a 130,7 °C y es máxima a 135,7 °C. El análisis termogravimétrico indicó que existía una pérdida de peso de aproximadamente un 0,7% lo cual sugiere que se trata de una forma parcialmente hidratada equivalente a un hidrato con estequiometría 0,25. (hidrato 0,25 teórico= 0,89%). El termograma de ATG se muestra en la Figura 15.

Forma polimórfica K del Compuesto X

Esta forma polimórfica del **Compuesto X** se produjo de acuerdo con el siguiente método:

Se añadió una solución de cloruro de acrilóilo (0,026 L, 318,48 mmol) en CH₂Cl₂ (290 mL) gota a gota en 25 minutos a una suspensión agitada de *N*¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzeno-1,2,4-triamina (129 g, 289,52 mmol) en CH₂Cl₂ (2,9 L) que se enfrió hasta -5 °C. La adición es exotérmica pero no se permitió que la mezcla se calentara hasta más de 1 °C durante la adición. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 2 h. Después, se añadió solución de NaHCO₃ (1L) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -2 °C. A continuación, la mezcla se dejó calentar hasta r.t. Las fases se separaron y la solución orgánica resultante se lavó con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). Posteriormente, la solución se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en un 5% de CH₃OH en CH₂Cl₂ (60 mL) y después se filtró. La solución filtrada se purificó por FCC, eluyendo con un 5% de CH₃OH en CH₂Cl₂ y las fracciones puras se combinaron y concentraron para obtener el **Compuesto X** impuro como una goma marrón (96 g). Tras purificar además con HPLC preparativa quiral se obtuvo una muestra del **Compuesto X** que se suspendió en CH₃OH (50 mL). No todo el material del **Compuesto X** se disolvió. A continuación, se añadió agua (250 mL) y la mezcla resultante se suspendió durante la noche con agitación magnética. Después, el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante un fin de semana para obtener 16,2 g del **Compuesto X** en la forma polimórfica definida aquí como Forma K. RMN ¹H: 2,20 (6H, s), 2,28 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,88 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,76 (1H, d), 6,27 (1H, d), 6,43 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,33 (1H, m), 8,68 (1H, s), 9,18 (1H, s), 10,16 (1H, s).

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma K del **Compuesto X** se muestra en la Figura 16. El termograma de CDB de la Forma K del **Compuesto X** se muestra en la Figura 17, la cual muestra una endoterma de fusión que comienza a 129,3 °C y es máxima a 133,4 °C.

Forma polimórfica A de la Sal mesilato Y

La Forma polimórfica A de la **Sal mesilato Y** se preparó mediante el método descrito previamente (Ejemplo 28A, Procedimiento 3). El patrón de difracción de rayos X de la Forma A de la **Sal mesilato Y** se muestra en la Figura 18. El termograma de CDB de la Forma A de la **Sal mesilato Y** se muestra en la Figura 19 que muestra un evento inicial que comienza a 28,1 °C y es máximo a 62,2 °C seguido de una endoterma de fusión posterior que comienza a 258,8 °C y es máxima a 262,0 °C.

Forma polimórfica B de la Sal mesilato Y

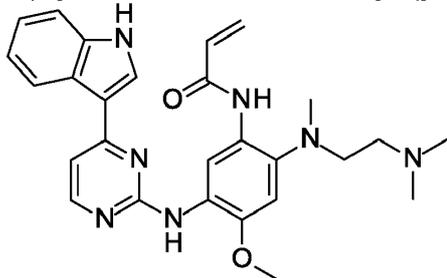
La Forma polimórfica B de la **Sal mesilato Y** se preparó mediante el método descrito previamente (Ejemplo 28A, Procedimientos 1 y 2). El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A de la **Sal mesilato Y** se muestra en la

Figura 20. El termograma de CDB de la Forma A de la **sal mesilato Y** se muestra en la Figura 21 que muestra una endoterma de fusión que comienza a 245,0 °C y es máxima a 246,5 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

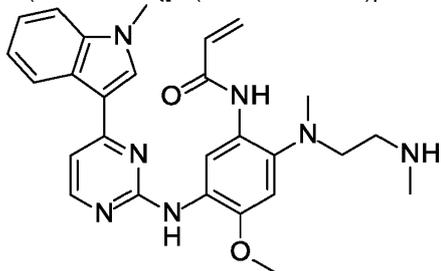
N-(2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-5-[[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-4-metoxifenil)-prop-2-enamida:



5

y

N-(4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-[metil-(2-metilaminoetil)amino]fenil)prop-2-enamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es: *N*-(2-[2-dimetilaminoetil-metilamino]-5-[[4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-4-metoxifenil)-prop-2-enamida.
3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es: *N*-(4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]-2-[metil-(2-metilaminoetil)amino]fenil)prop-2-enamida.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, asociado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como un medicamento.
- 20 6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento del cáncer.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 6, donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.
- 25 8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el mutante de EGFR L858R y/o el mutante de EGFR T790M y/o el mutante activante de la supresión Exon19.
9. Un producto farmacéutico que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.
- 30 10. El producto farmacéutico como se reivindica en la reivindicación 9, donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.
11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y una sustancia antitumoral adicional para su uso en el tratamiento conjunto del cáncer.
- 35 12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y una sustancia antitumoral adicional para su uso en el tratamiento conjunto del cáncer de pulmón no microcítico.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

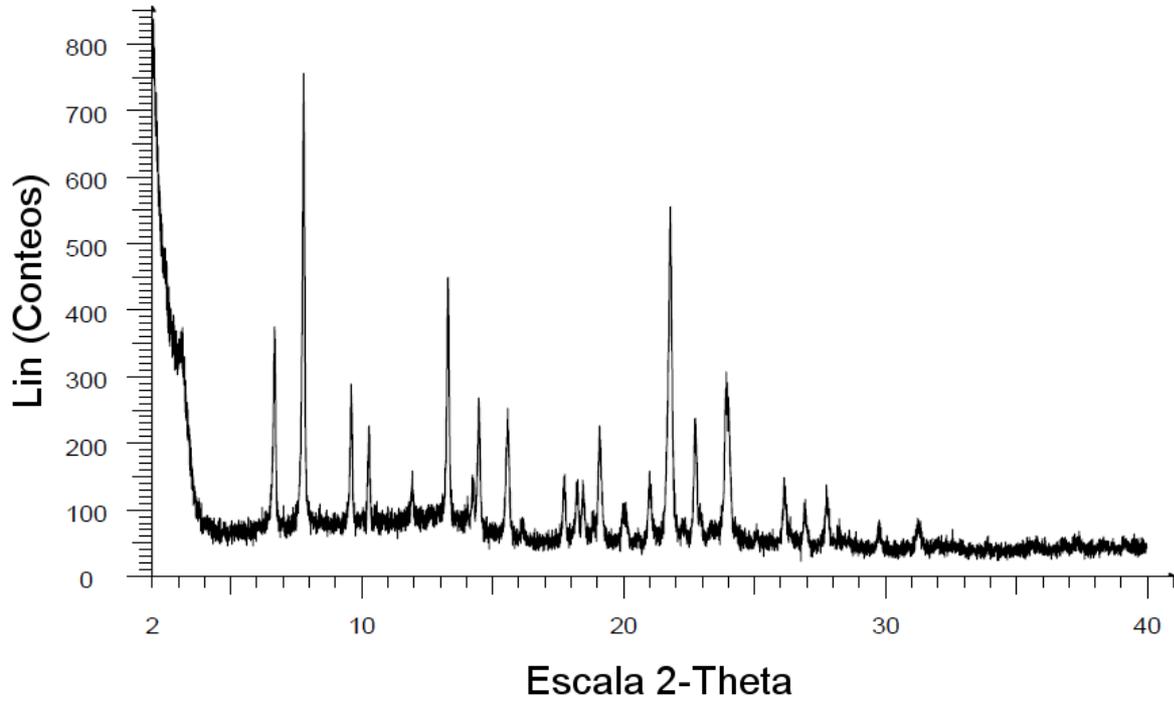


Figura 2: Termograma de CDB de la Forma A de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

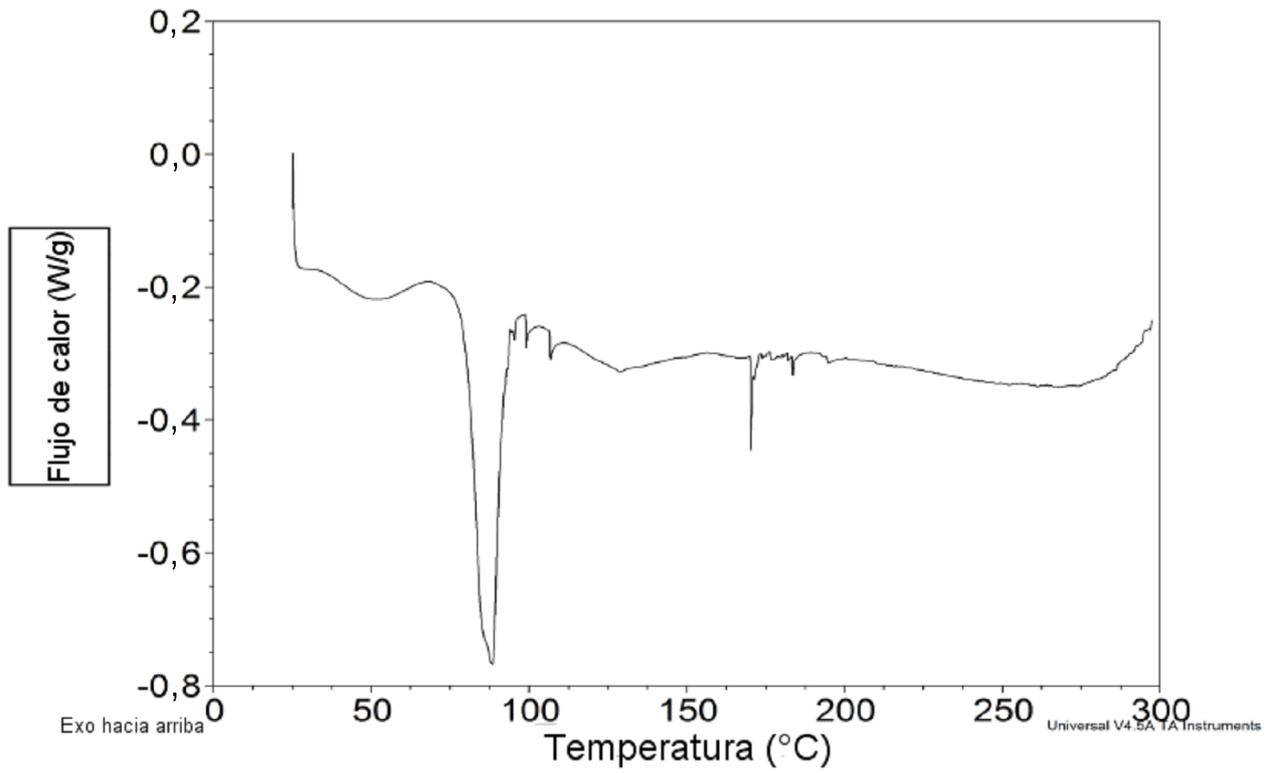


Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

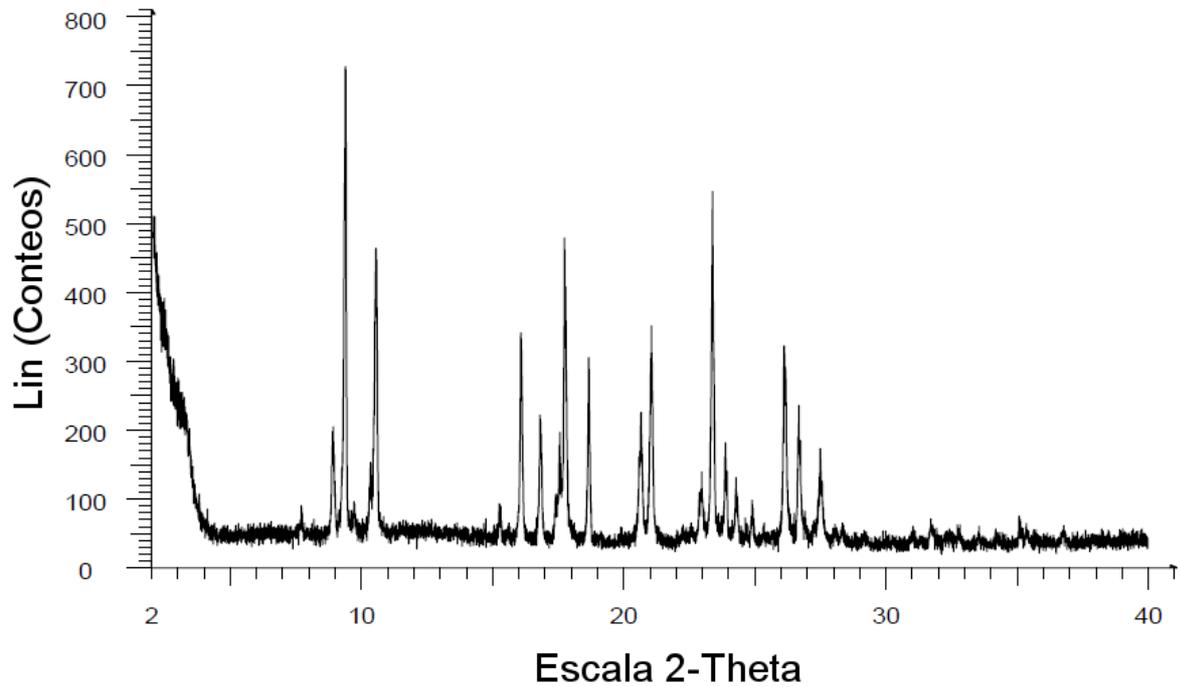


Figura 4: Termograma de CDB de la Forma B de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

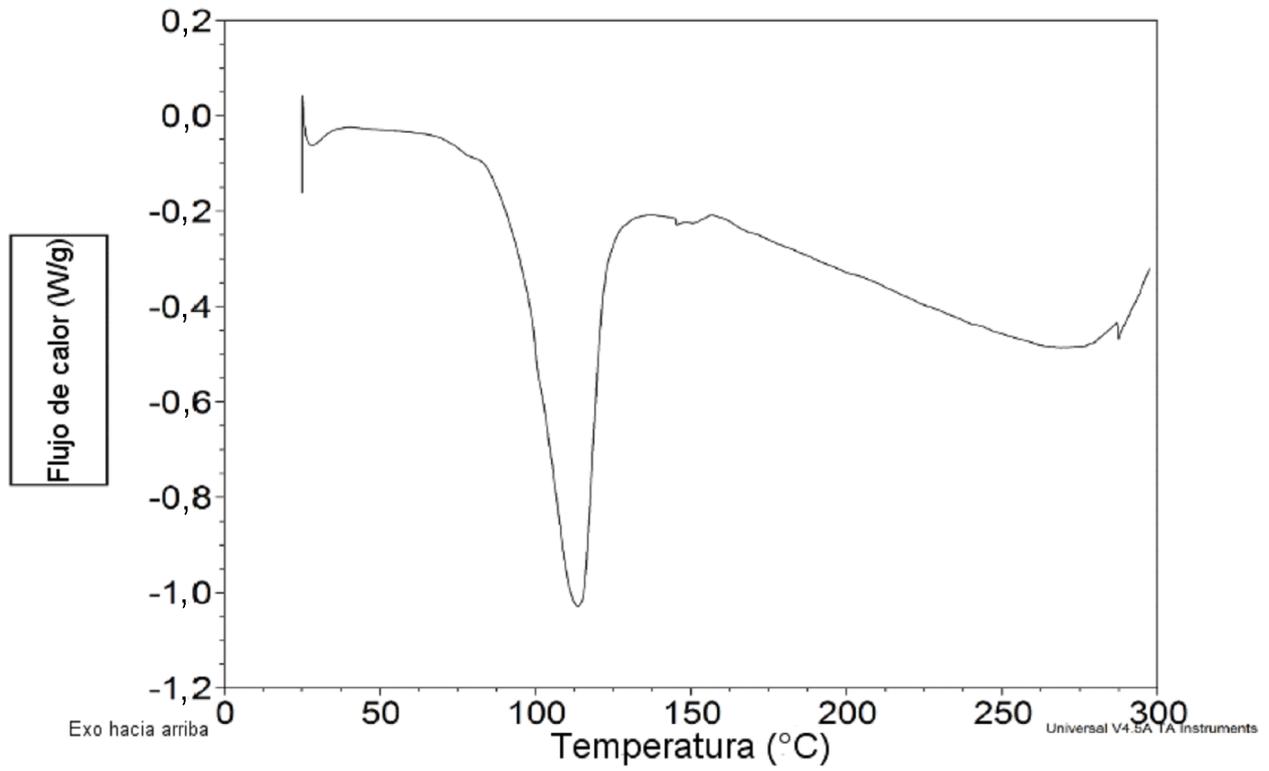


Figura 5: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma C de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

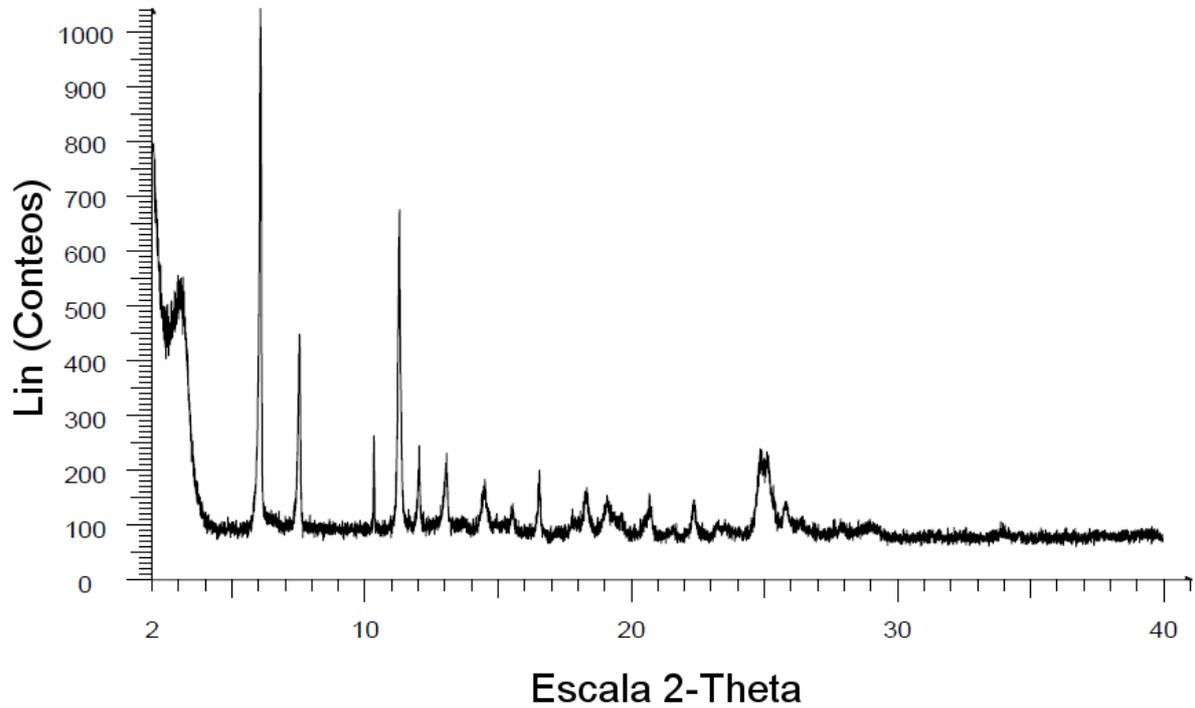


Figura 6: Termograma de CDB de la Forma C de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

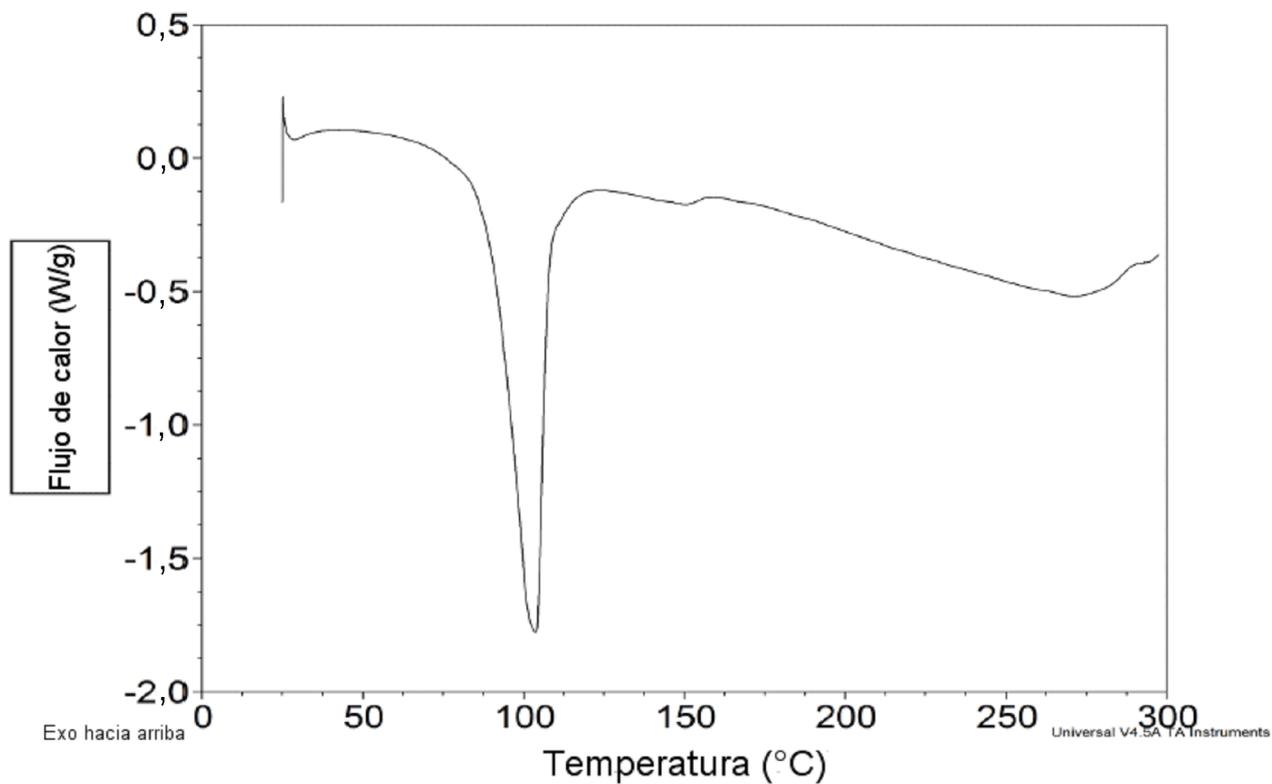


Figura 7: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma D de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Monohidratada)

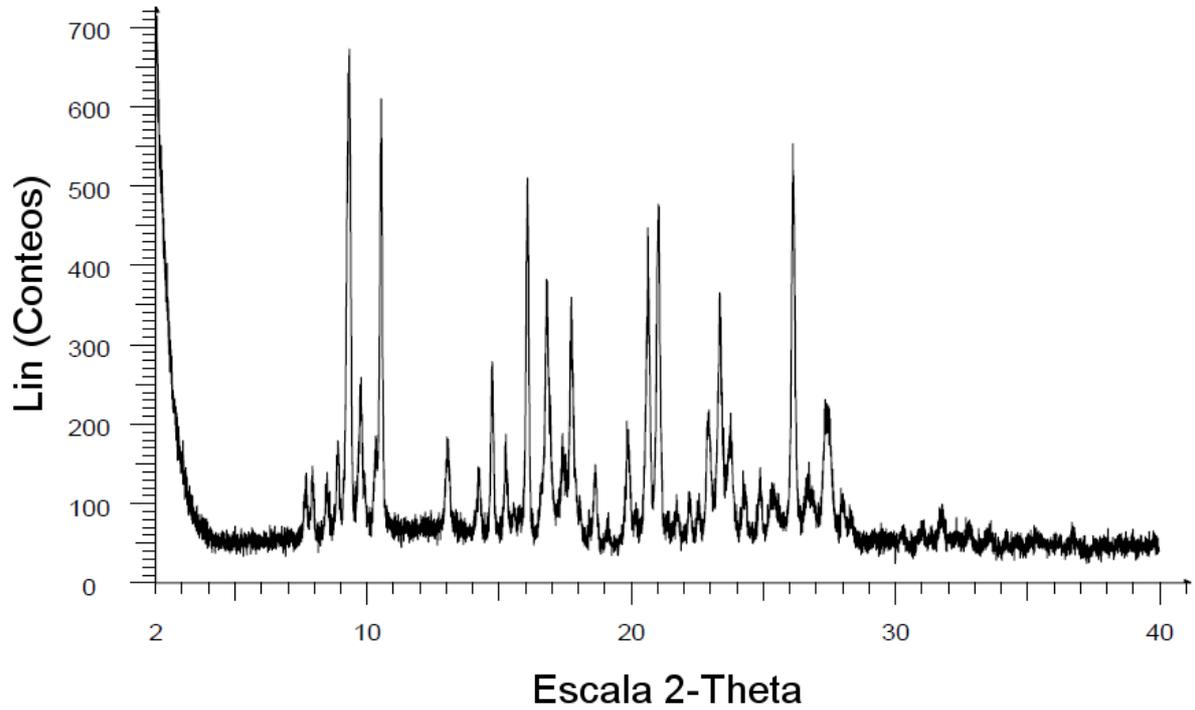


Figura 8: Termograma de CDB de la Forma D de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Monohidratada)

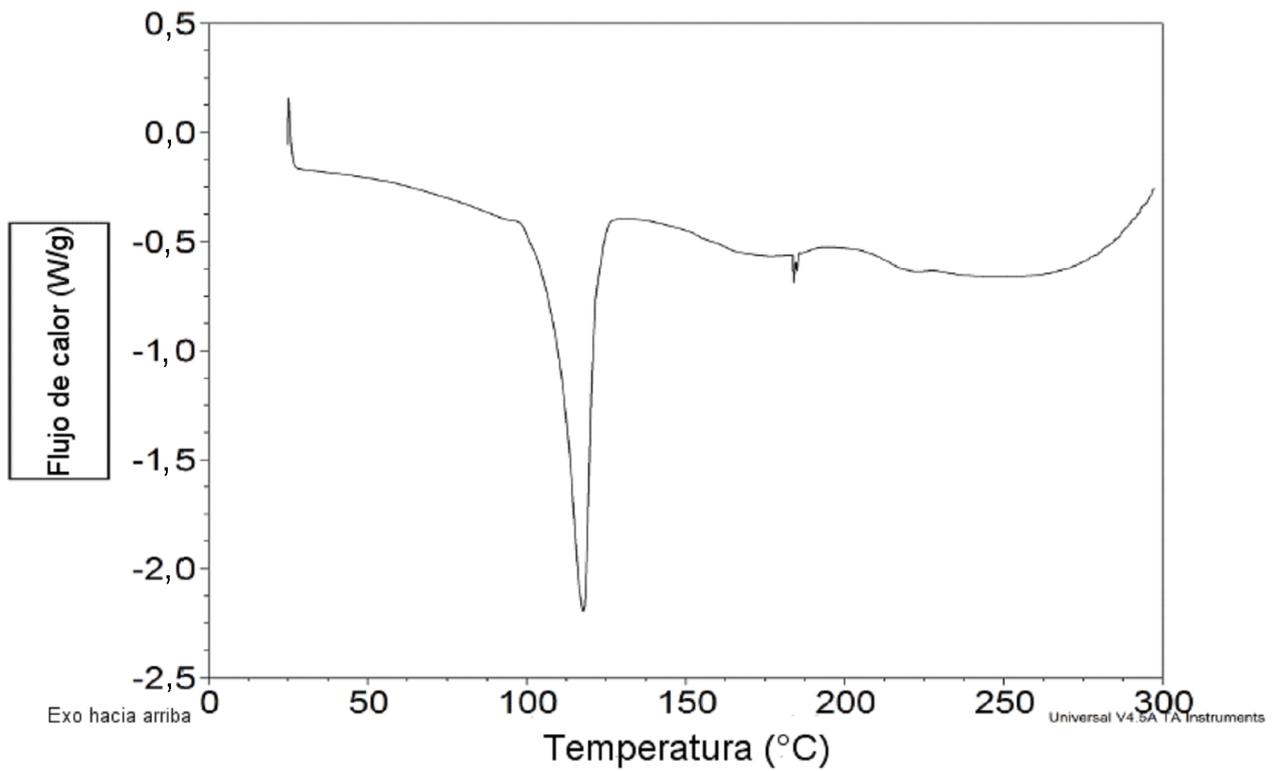


Figura 9: Termograma de ATG de la Forma D de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Monohidratada)

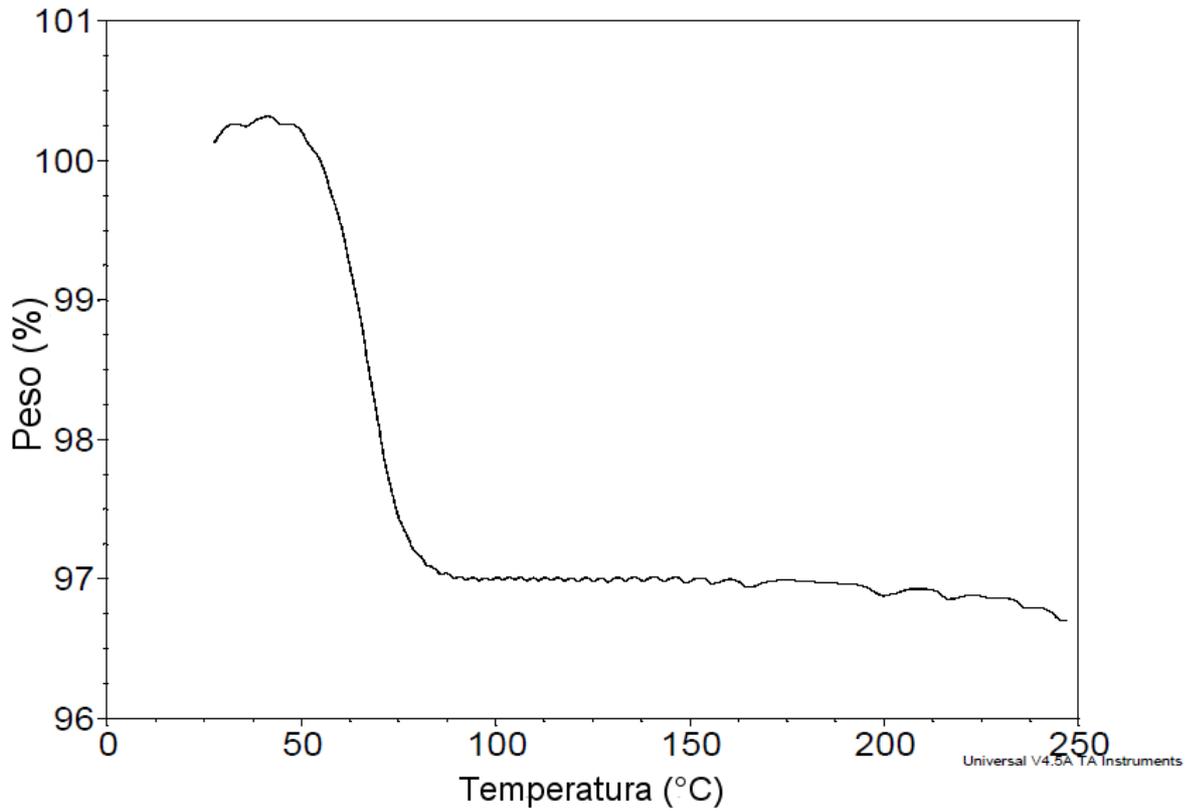


Figura 10: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma E de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Forma hidratada)

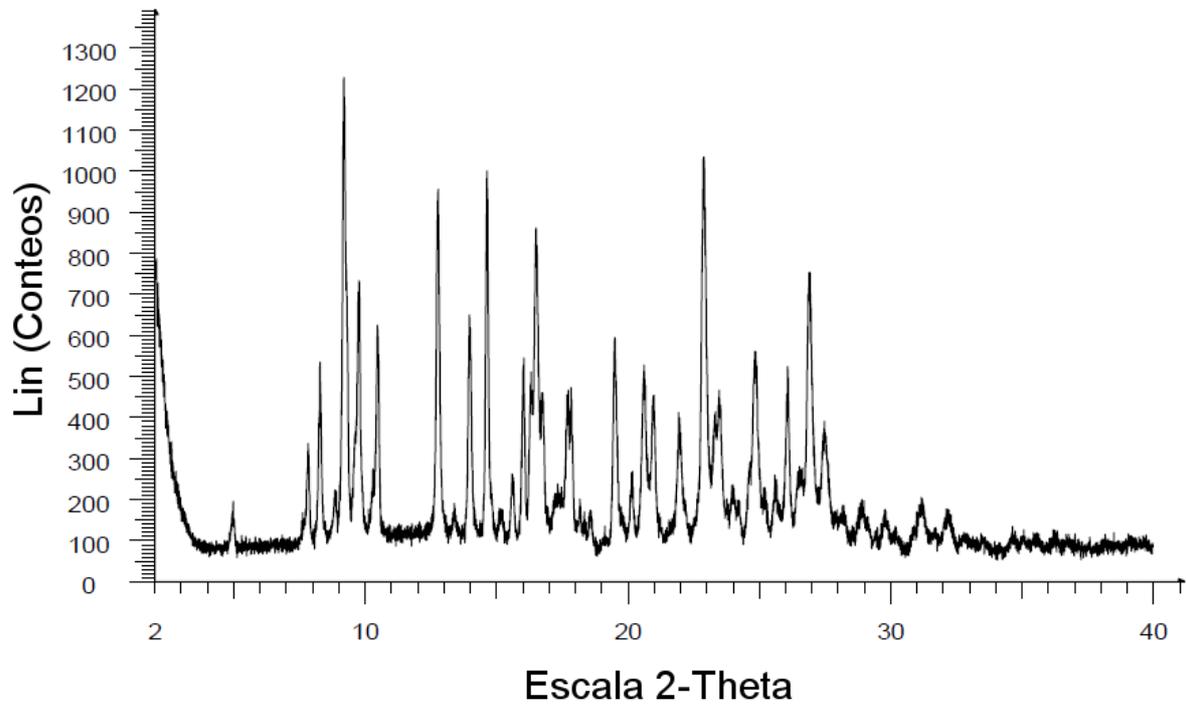


Figura 11: Termograma de CDB de la Forma E de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Forma hidratada)

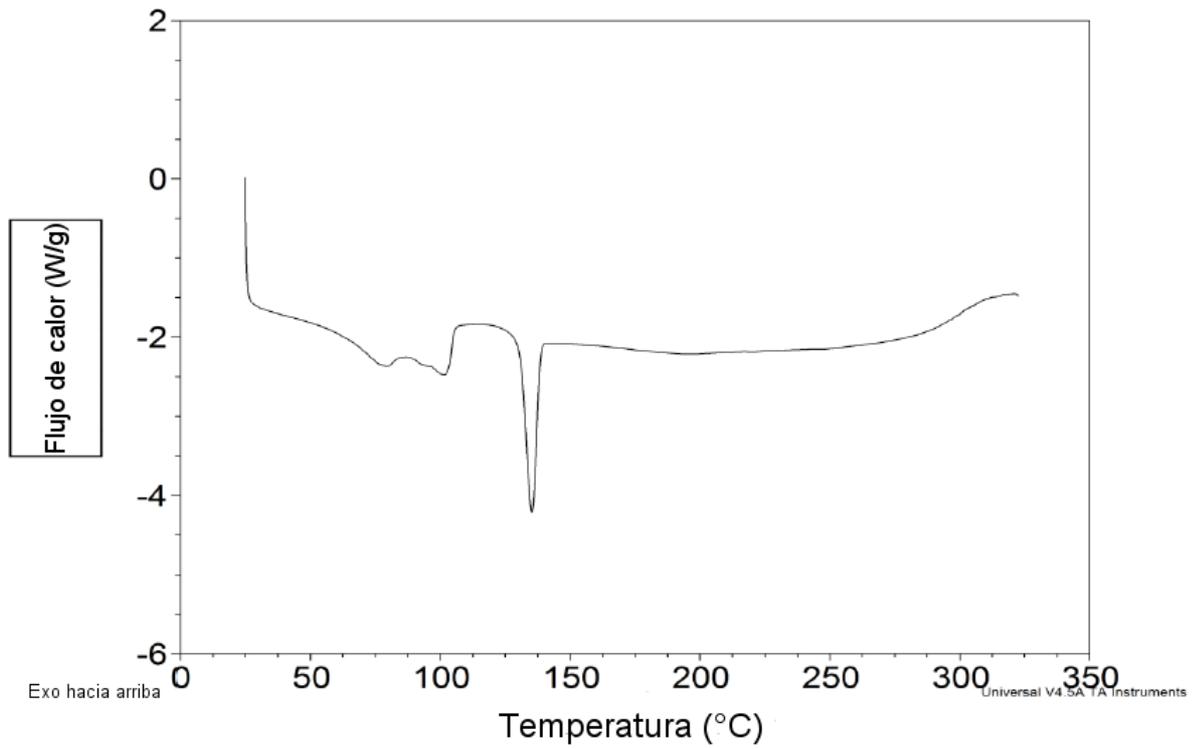


Figura 12: Termograma de ATG de la Forma E de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Forma hidratada)

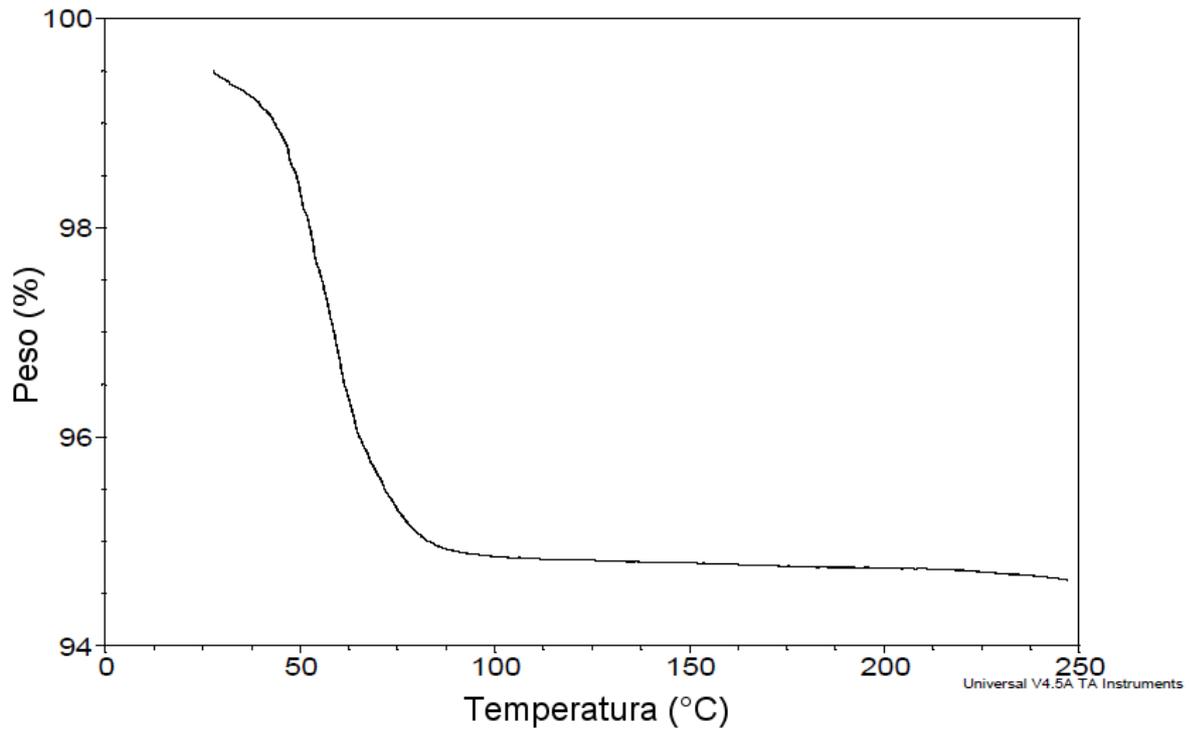


Figura 13: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma F de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Forma hidratada)

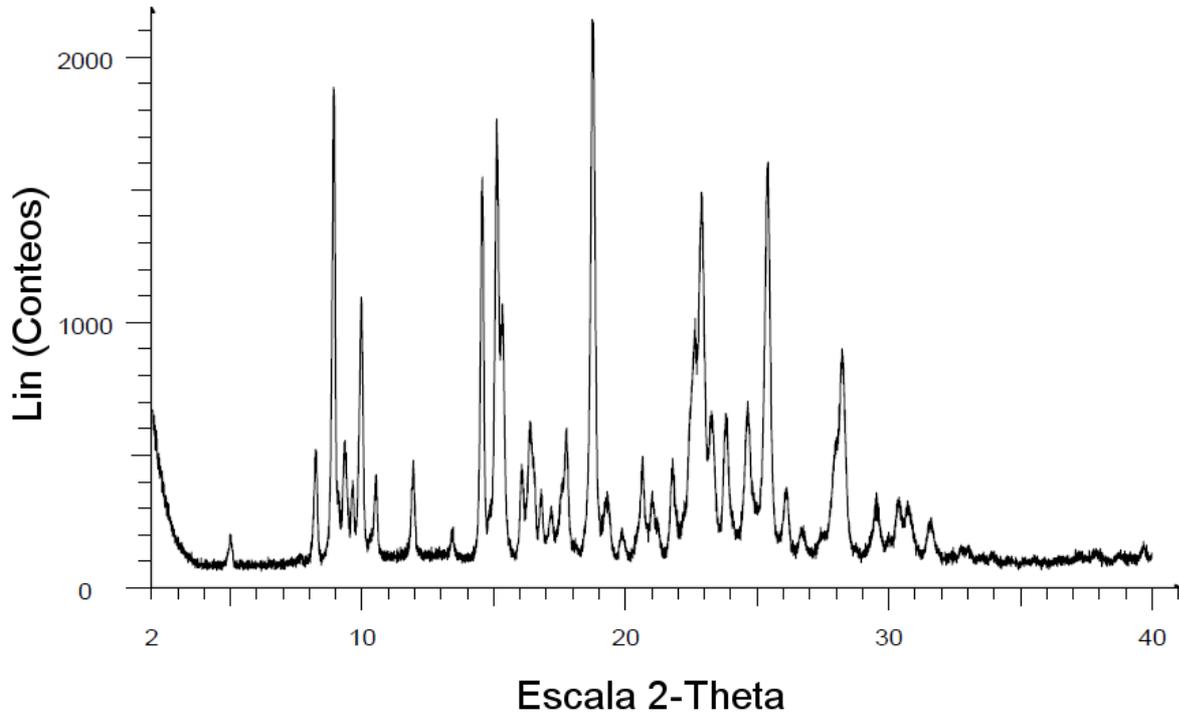


Figura 14: Termograma de CDB de la Forma F de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida (Forma hidratada)

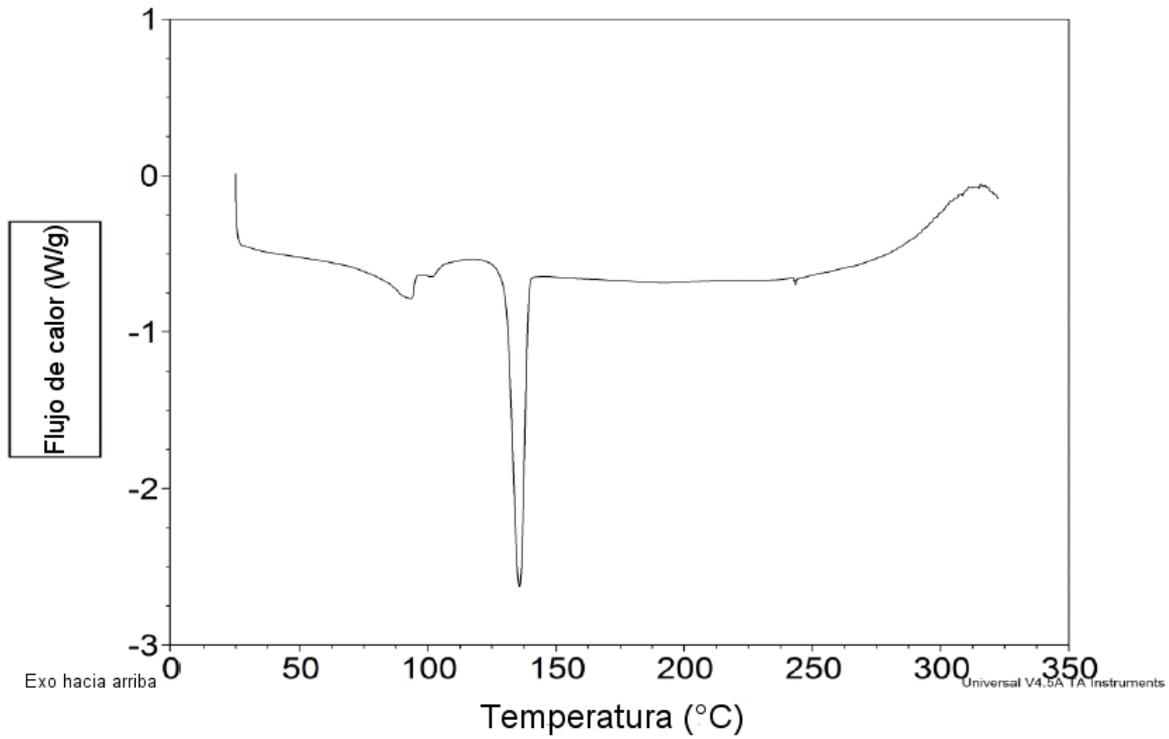


Figura 15: Termograma de ATG de la Forma F de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)prop-2-enamida (Forma hidratada)

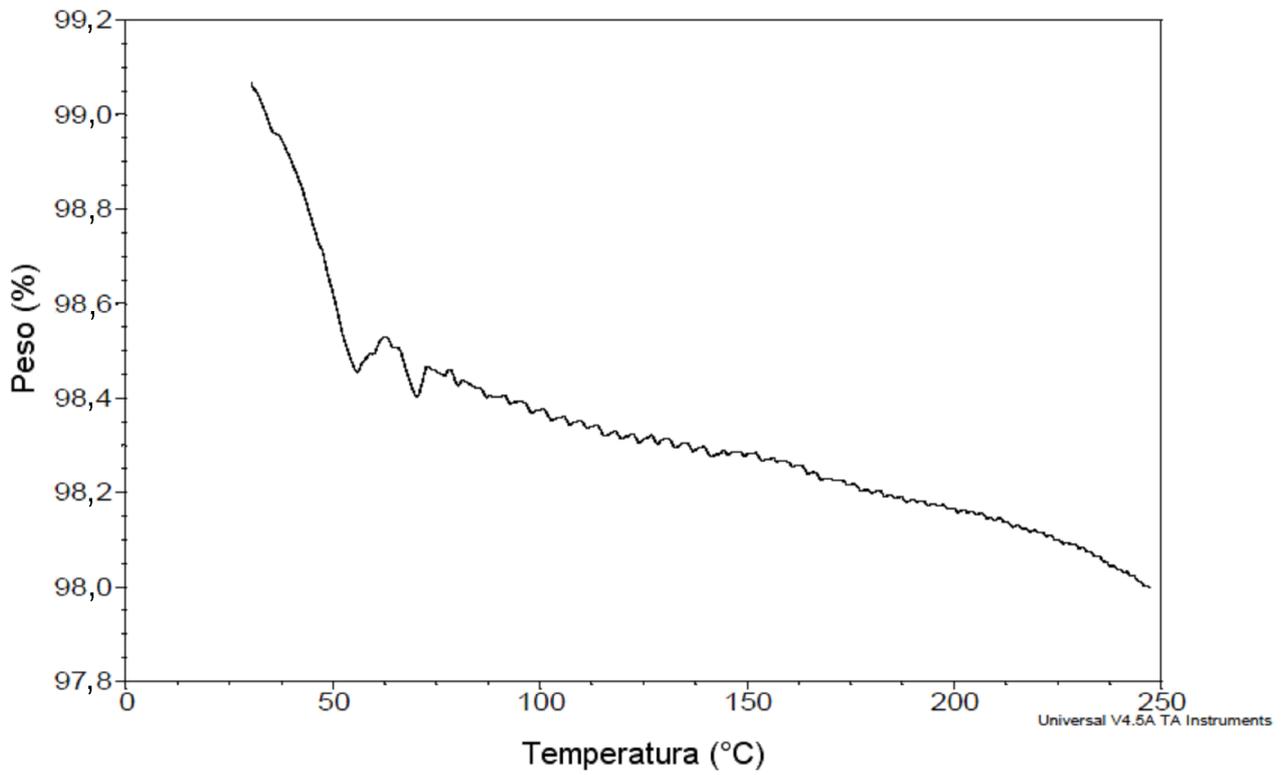


Figura 16: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma K de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

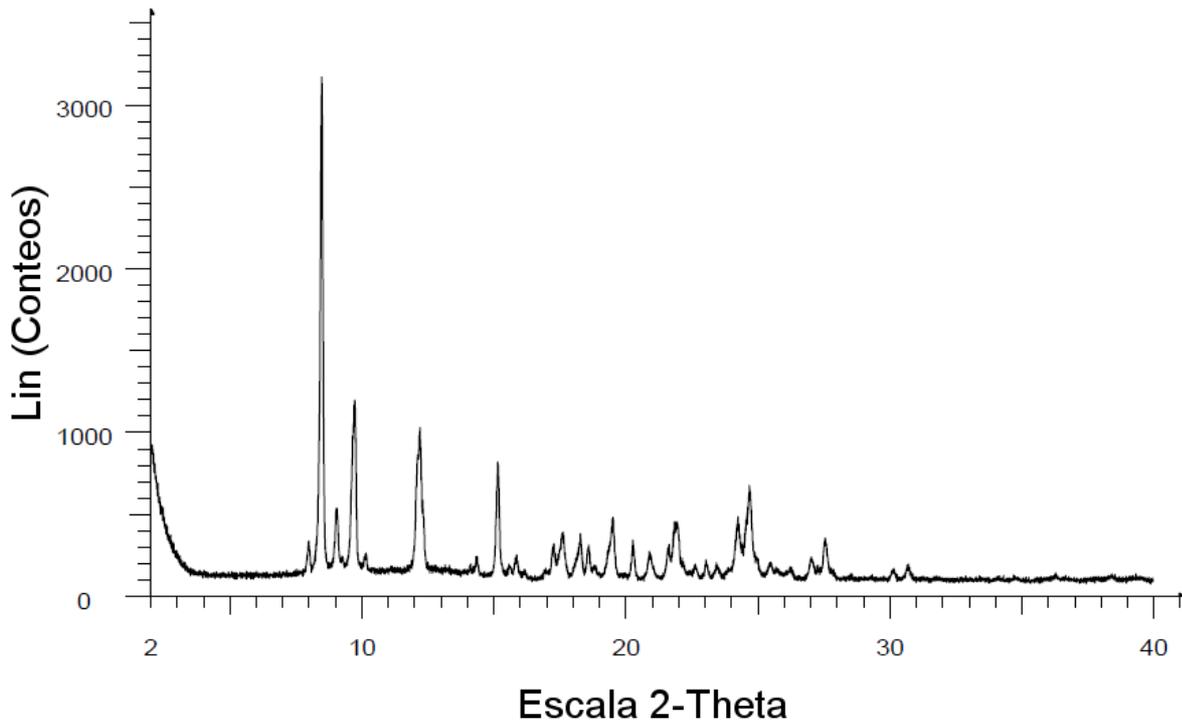


Figura 17: Termograma de CDB de la Forma K de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

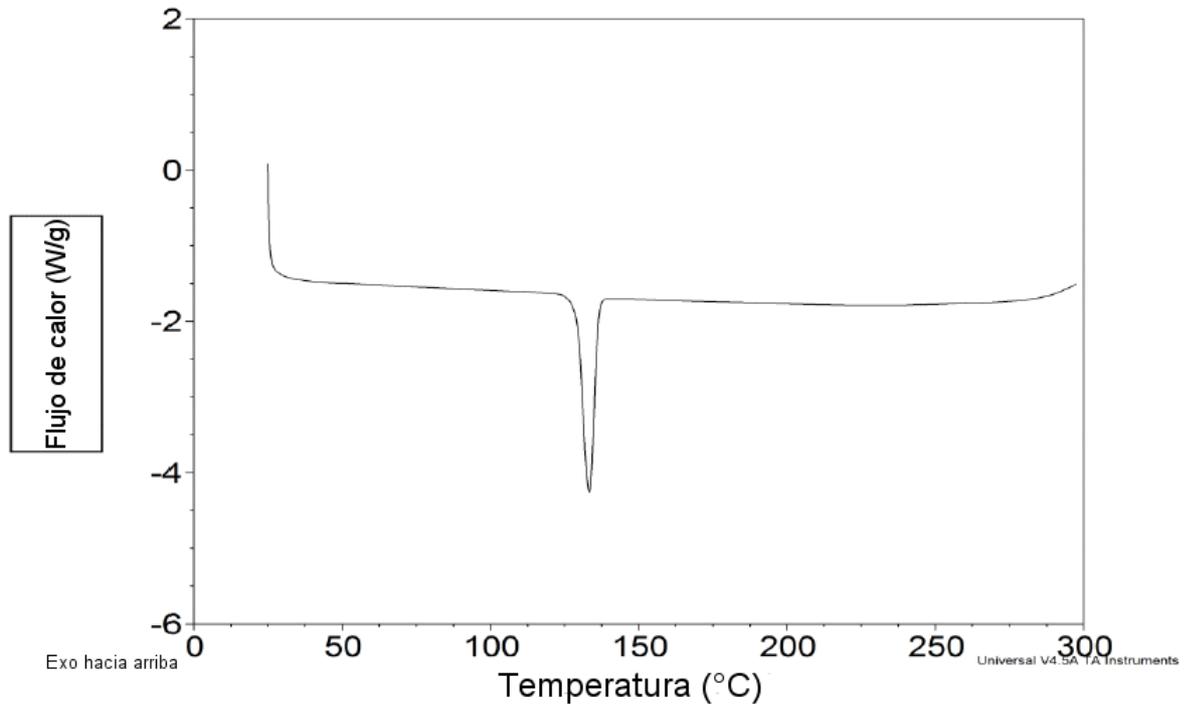


Figura 18: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida – Forma A

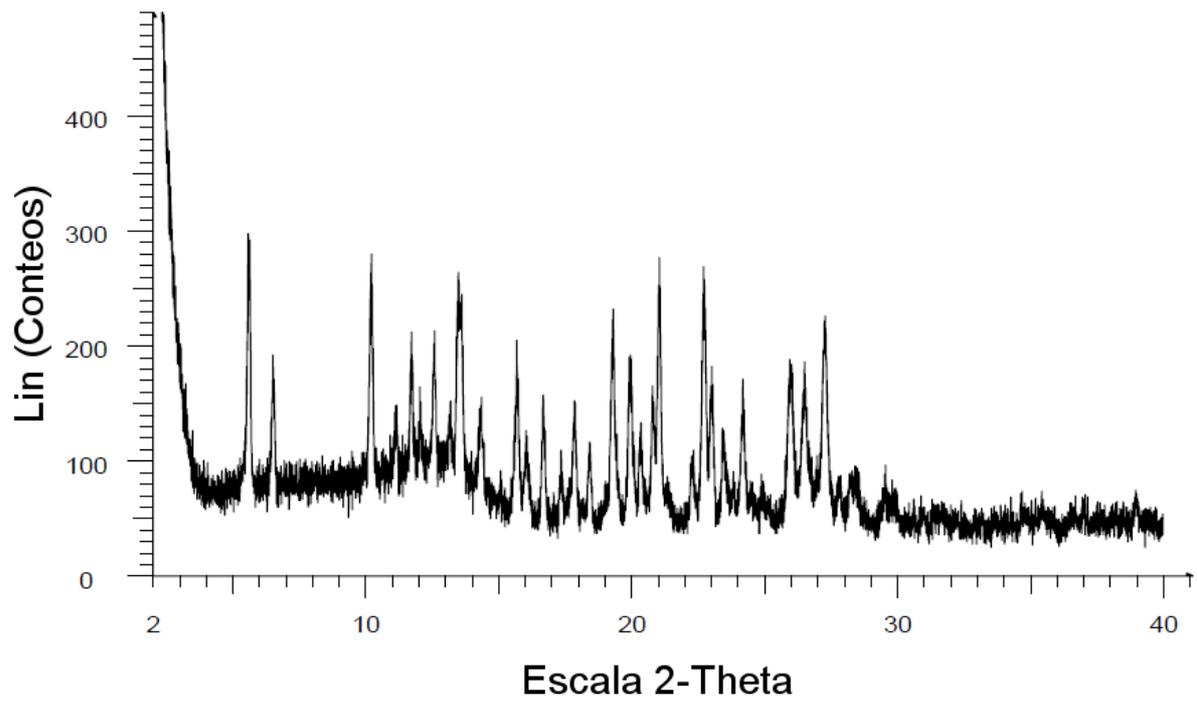


Figura 19: Termograma de CDB de la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida – Forma A

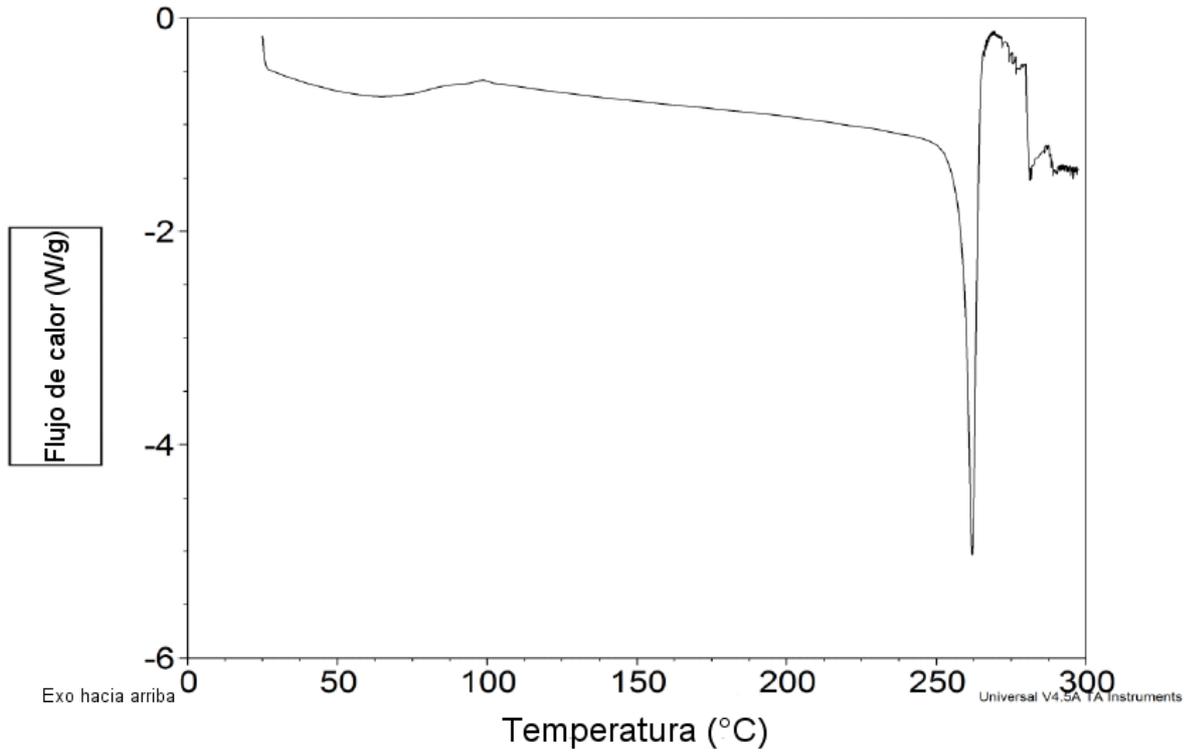


Figura 20: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida – Forma B

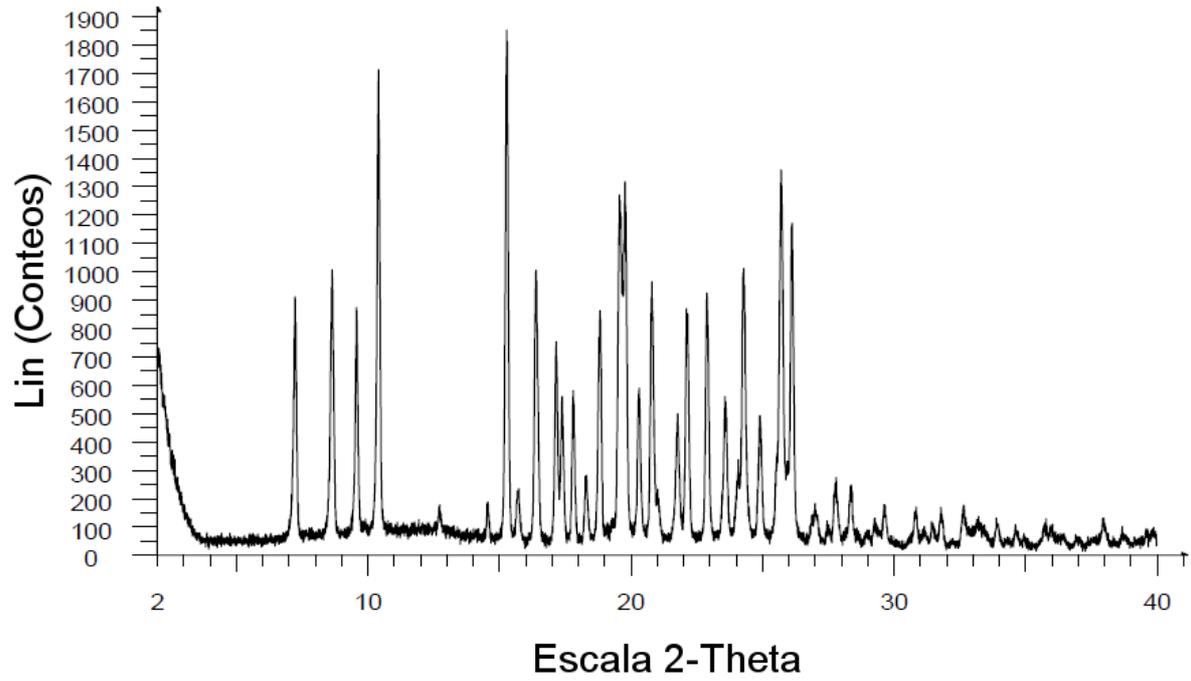


Figura 21: Termograma de CDB de la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida - Forma B

