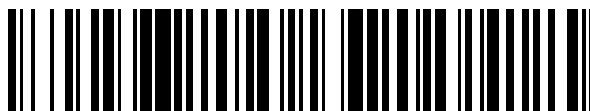


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 712**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2014 PCT/JP2014/071951**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15025936**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014 E 14837210 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 3037424**

54 Título: **Novedoso compuesto sustituido con quinolina**

30 Prioridad:

22.08.2013 JP 2013172746

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

28.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UNO, TAKAO;
NONOSHITA, KATSUMASA y
SHIMAMURA, TADASHI**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 656 712 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

Novedoso compuesto sustituido con quinolina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos sustituidos con quinolina que tienen una acción inhibitoria contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y a composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo.

10

Técnica anterior

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

15

Además, EGFR es uno de los oncogenes, y la amplificación del gen de EGFR y la alta expresión o mutación de su proteína se observan en diversos tipos de cáncer, tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, carcinomas broncopulmonares, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de piel y tumor cerebral (documento no de patente (NPD) 2). En Japón y países occidentales, aproximadamente de 170 a 375 de cada 100.000 personas mueren cada año debido al cáncer, y el cáncer ocupa un puesto elevado como causa de muerte (documento no de patente (NPD) 3). Entre estos, el número de muertes por carcinomas broncopulmonares alcanza aproximadamente 1.400.000 al año a nivel mundial, y puesto que los carcinomas broncopulmonares no microcíticos representan el 80% o más de los carcinomas broncopulmonares, ha habido un deseo de desarrollar una terapia eficaz para los mismos (documento no de patente (NPD) 4).

20

25

En los últimos años, están identificándose los genes responsables de estas neoplasias malignas, y una mutación en el gen de EGFR también es una de ellas y da como resultado una proteína EGFR mutada activa. Una proteína EGFR mutada activa es, por ejemplo, una delección de aminoácido en las posiciones 746-750 (EGFR (d746-750)), una mutación de aminoácido en la posición 858 de leucina a arginina (EGFR (L858R)), o similares. Se notifican tales mutaciones, por ejemplo, en el 20-40% de los casos de carcinomas broncopulmonares no microcíticos en Japón, y en el 10-15% de los casos de carcinomas broncopulmonares no microcíticos en países occidentales. Puesto que los carcinomas broncopulmonares no microcíticos que tienen estas mutaciones son altamente susceptible a gefitinib (nombre comercial: Iressa (marca registrada)) y erlotinib (nombre comercial: Tarceva (marca registrada)) que son agentes químicos (inhibidores de EGFR) que inhiben la actividad cinasa de EGFR, estos agentes químicos se usan como agentes terapéuticos en Japón y países occidentales. Sin embargo, el cáncer adquiere resistencia contra gefitinib y erlotinib después de 6 a 12 meses desde el inicio de su uso y el efecto terapéutico se debilita. Por tanto, esta resistencia adquirida ha sido un problema grave para tratar los carcinomas broncopulmonares no microcíticos que tienen un EGFR mutado altamente susceptible. Se ha revelado que aproximadamente el 50% de la resistencia adquirida se debe a la aparición de una proteína EGFR mutada resistente (EGFR (d746-750/T790M) o EGFR (T790M/L858R)) que tiene una segunda mutación en el gen de EGFR que da como resultado que un aminoácido en la posición 790 cambie de treonina a metionina. Ha sido una tarea importante desarrollar un agente terapéutico que sea eficaz contra los carcinomas broncopulmonares no microcíticos que tienen este EGFR mutado resistente a fármacos (documento no de patente (NPD) 5).

30

35

40

45

Por otro lado, se notifican anomalías cutáneas y trastornos del tubo digestivo como efectos secundarios frecuentes de los inhibidores de EGFR de gefitinib y erlotinib, que se usan clínicamente como agentes terapéuticos en la actualidad, y de inhibidores de EGFR tales como BIBW2992, etc., que se encuentran en ensayo clínico. Se piensa ampliamente que estos efectos secundarios están provocados por los inhibidores de EGFR al inhibir la actividad de no sólo un EGFR mutado expresado en carcinomas broncopulmonares no microcíticos, sino también la actividad del EGFR de tipo natural (EGFR (WT)) expresado en la piel o el tubo digestivo (documento no de patente (NPD) 1). Desde el punto de vista de la reducción de los efectos secundarios, se considera que es preferible tener una actividad inhibitoria débil contra EGFR (WT) en tejidos normales.

50

55

Así, existe la expectativa de suprimir posiblemente el crecimiento de células de carcinomas broncopulmonares no microcíticos que tienen un EGFR mutado resistente a fármacos mediante la administración de un agente químico que tiene una actividad inhibitoria más débil contra el EGFR de tipo natural en comparación con la actividad inhibitoria contra el EGFR mutado resistente a fármacos cuyo aminoácido en la posición 790 ha mutado a metionina, a una dosis de administración en la que el efecto secundario en la piel o el tubo digestivo no surge fuertemente. Se predice que esto contribuirá a tratar el cáncer, y a prolongar la vida y mejorar la CDV de los pacientes. Además, si el agente químico tiene una actividad inhibitoria débil contra el EGFR de tipo natural pero tiene una actividad inhibitoria fuerte no sólo contra EGFR mutado resistente a fármacos sino también contra EGFR mutados altamente susceptibles tales como el EGFR (d746-750) y el EGFR (L858R), etc., que son altamente susceptibles contra gefitinib y erlotinib; existe la expectativa de suprimir posiblemente el crecimiento de células de carcinomas broncopulmonares no microcíticos que expresan un EGFR mutado altamente susceptible o un EGFR mutado

60

65

resistente a fármacos a una dosis de administración en la que el efecto secundario en la piel o el tubo digestivo no surge fuertemente, o la expectativa de reducir posiblemente la frecuencia de EGFR mutado resistente a fármacos que aparece, como resistencia adquirida, a partir de carcinomas broncopulmonares no microcíticos que expresan un EGFR mutado altamente susceptible. Se predice que esto contribuirá a tratar el cáncer, y a prolongar la vida y mejorar la CDV de los pacientes. Además, puesto que pueden usarse las expresiones de EGFR mutado altamente susceptible y EGFR mutado resistente a fármacos en el escenario real del tratamiento como índices de estratificación para permitir la selección de pacientes, contribuyen enormemente desde un punto de vista ético.

Como compuesto que tiene una estructura análoga a un compuesto según la presente invención, se conoce el derivado de N-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-5-il)fenil)benzamida (documento de patente (PTD) 1). Aunque el documento de patente 1 describe el uso del compuesto de amida para tratar enfermedades caracterizadas por B-RAF cinasa, el documento no divulga pruebas específicas ni resultados de las mismas que corroboren una actividad de inhibición de la cinasa, y tal actividad no está confirmada.

15 **Lista de menciones**

Documentos de patente

PTD 1: Documento de publicación internacional n.º WO2006/102079

Documentos no de patente

NPD 1: Nature Rev. Cancer, vol. 6, págs. 803-811 (2006)

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

NPD 3: Ministry of Internal Affairs and Communications Statistics Bureau homepage / statistical data / world statistics "World Statistics 2011"

NPD 4: Lung Cancer, vol. 69, págs. 1-12 (2010)

NPD 5: Nature Rev. Cancer, vol. 10, págs. 760-774 (2010)

El documento WO2013/118817 divulga quinolilpirrolopirimidinas como inhibidores de EGFR.

35 **Sumario de la invención**

Problema técnico

40 Tal como se describió anteriormente, aunque se espera que los inhibidores de EGFR sean eficaces en el tratamiento del cáncer, actualmente no son lo suficientemente eficaces desde el punto de vista clínico.

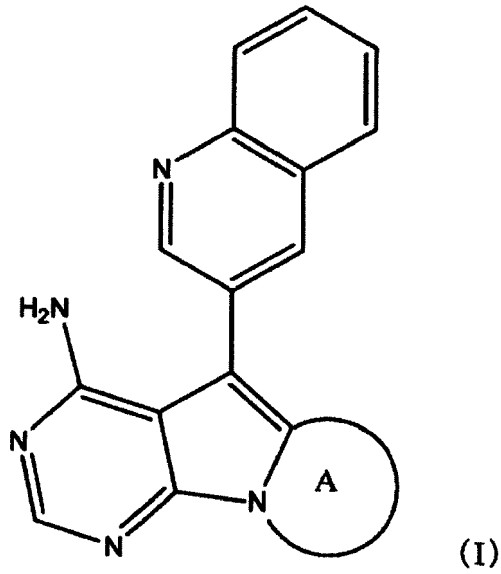
45 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que inhiba fuertemente EGFR o una sal del mismo. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar: un compuesto novedoso que inhiba EGFR mutado, por ejemplo, EGFR (d746-750), EGFR (L858R), EGFR (d746-750/T790M) y EGFR (T790M/L858R), pero que no inhiba EGFR (WT); o una sal del mismo.

Solución al problema

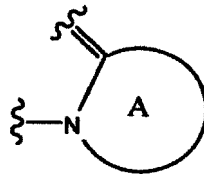
50 Los presentes inventores han llevado a cabo una investigación exhaustiva con el fin de lograr el objeto mencionado anteriormente. Como resultado, han encontrado que un grupo de compuestos sustituidos con quinolina de la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora contra EGFR y tienen acción inhibidora del crecimiento de células cancerosas, y son útiles como medicación para tratar cáncer. Los presentes inventores lograron así la presente invención.

55 Por consiguiente, la presente invención proporciona los siguientes puntos.

Punto 1. Un compuesto representado por la fórmula (I) a continuación o una sal del mismo:

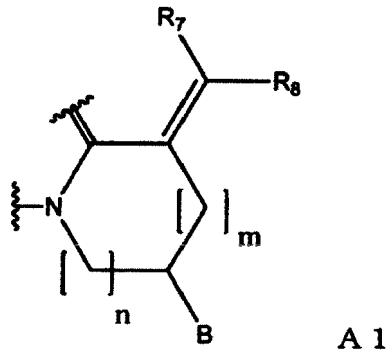


en la que el grupo:



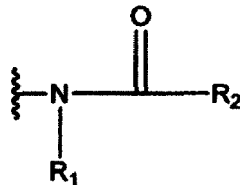
5

es (1) un grupo representado por la fórmula A1:



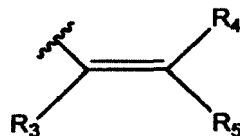
10

(en la fórmula A1, B es un grupo representado por:



15

[R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; y R₂ es un grupo representado por:

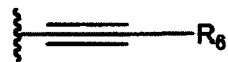


en la que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo C6-C12, un grupo heteroarilo C4-C9, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6, o un grupo 1-piperidinometilo,

o un grupo representado por:

5

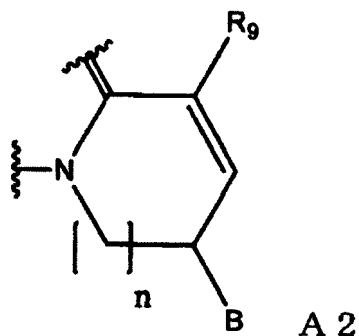


en la que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6],

10 R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; m es 0 ó 1; y n es 1 ó 2);

(2) un grupo representado por la fórmula A2:

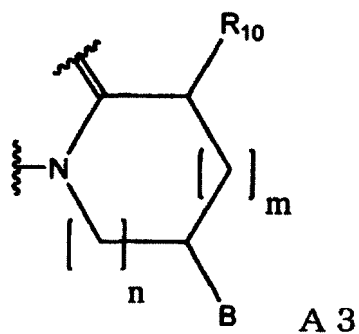
15



(en la fórmula A2, B y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₉ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6); o

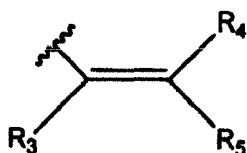
20 (3) un grupo representado por la fórmula A3:

25



(en la fórmula A3, B, m y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₁₀ es un grupo alquilo C1-C6).

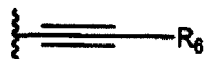
Punto 2. El compuesto o una sal del mismo según el punto 1, en el que R₂ es un grupo representado por:



30 en el que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6, o un grupo 1-piperidinometilo,

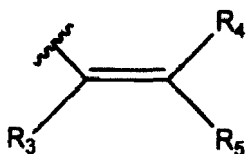
o un grupo representado por:

35



en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

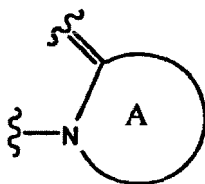
Punto 3. El compuesto o una sal del mismo según el punto 1 ó 2, en el que R₂ es un grupo representado por:



5

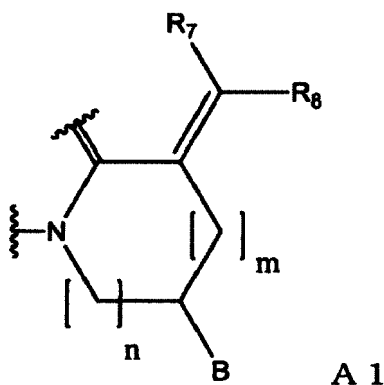
en el que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo metilo, o un grupo 1-piperidinometilo.

10 Punto 4. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que el grupo:

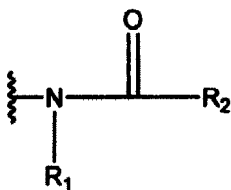


es (1) un grupo representado por la fórmula A1:

15

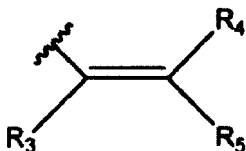


(en la fórmula A1, B es un grupo representado por:



20

en la que R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; y R₂ es un grupo representado por:

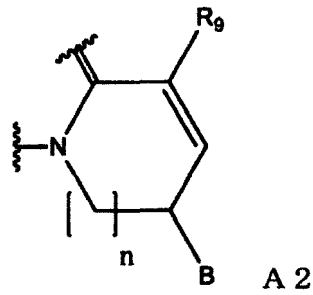


25

en la que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

30 R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; m es 0 ó 1; y n es 1); o

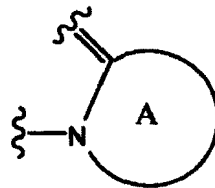
(2) un grupo representado por la fórmula A2:



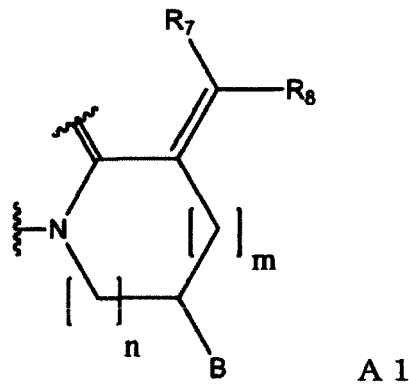
(en la fórmula A2, B y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₉ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6).

5

Punto 5. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en el que el grupo:

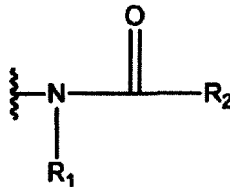


10 es (1) un grupo representado por la fórmula A1:



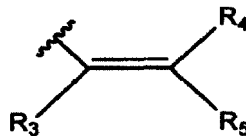
(en la fórmula A1, B es un grupo representado por:

15



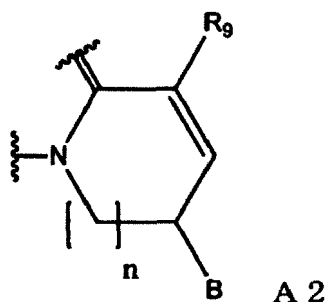
en la que R₁ es un átomo de hidrógeno; y R₂ es un grupo representado por:

20



en la que R₃, R₄ y R₅ cada uno representa un átomo de hidrógeno, R₇ y R₈ cada uno representa un átomo de hidrógeno; m es 0; y n es 1); o

25 (2) un grupo representado por la fórmula A2:



(en la fórmula A2, B y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₉ representa un grupo alquilo C1-C6).

- 5 Punto 6. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo de compuestos:
- (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 1);
- 10 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)metacrilamida (compuesto 2);
- (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)but-2-enamida (mezcla de E y Z) (compuesto 3);
- 15 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (compuesto 4);
- (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida (compuesto 5);
- 20 (S,Z)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida (compuesto 6);
- (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-enamida (compuesto 7);
- 25 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)propiolamida (compuesto 8);
- (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)but-2-inamida (compuesto 9);
- 30 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(dietilamino)but-2-enamida (compuesto 10);
- (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-enamida (compuesto 11);
- 35 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enamida (compuesto 12);
- 40 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-7-il)acrilamida (compuesto 13);
- (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 14);
- 45 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 15);
- (R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 16);
- (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 17);
- 50 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida (compuesto 18);
- (S,E)-N-(4-amino-6-etiliden-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 19);
- 55 (S)-N-(4-amino-6-isopropil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 20A);

ES 2 656 712 T3

- (S)-N-(4-amino-6-(propan-2-iliden)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 20B);
- 5 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 21);
- (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 22);
- 10 (R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 23);
- N-((7S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 24);
- 15 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 25);
- (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 26);
- 20 (S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 27);
- (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-9,10-dihidro-8H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida (compuesto 28);
- N-((6R*,8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 29A); y
- 25 N-((6S*,8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 29B).
- Punto 7. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo de compuestos:
- 30 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 1);
- 35 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida (compuesto 5);
- (S,Z)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida (compuesto 6);
- 40 (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 14);
- (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 15);
- 45 (S,E)-N-(4-amino-6-etiliden-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 19);
- (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 21);
- 50 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 22);
- (R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 23); y
- 55 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-9,10-dihidro-8H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida (compuesto 28).
- Punto 8. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 6 a 7, en el que el compuesto es (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 1) o una sal del mismo.
- 60 Punto 9. El compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 6 a 7, en el que el compuesto es (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 14) o una sal del mismo.
- 65 Punto 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos 1 a 9.

Punto 11. El compuesto o una sal del mismo tal como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 9 para su uso como agente antineoplásico.

5 Punto 12. El compuesto o una sal del mismo tal como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 9 para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer.

Efectos ventajosos de la invención

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

15 Se ha aclarado que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad de inhibición de EGFR y un efecto inhibidor del crecimiento de la estirpe de células cancerosas. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene ventajosamente pocos efectos secundarios como resultado de una excelente selectividad contra EGFR. Por tanto, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como agente para prevenir y/o tratar el cáncer.

Descripción de las realizaciones

20 El compuesto representado por la fórmula (I) según la presente invención es un compuesto sustituido con quinolina que tiene una estructura de quinolina y una estructura de amida α,β -insaturada, y es un compuesto novedoso que no se divulga en ninguno de los documentos de la técnica anterior mencionados anteriormente, etc.

25 Específicamente, el compuesto específicamente divulgado en el PTD 1 es un derivado de N-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-5-il)fenil)benzamida. El compuesto de la presente invención es diferente del compuesto divulgado en el PTD 1 porque el compuesto de la presente invención tiene una estructura de quinolina y una estructura de amida α,β -insaturada.

30 En la memoria descriptiva de la presente invención, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

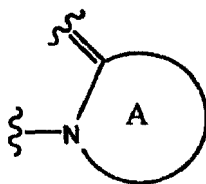
35 En la memoria descriptiva de la presente invención, el término "grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

En la memoria descriptiva de la presente invención, el término "grupo arilo C6-C12" se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

40 En la memoria descriptiva de la presente invención, el término "grupo heteroarilo C4-C9" se refiere a un grupo heteroarilo C4-C9 monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; y es preferiblemente un grupo heteroarilo C4-C9 monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isobenzofurilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo y naftiridinilo.

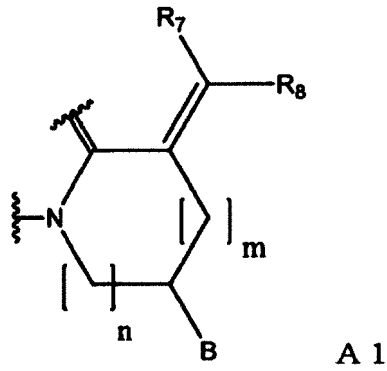
45 En la memoria descriptiva de la presente invención, el término "grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo aminometilo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto amino puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen aminometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, N-etilaminometilo, N,N-dietilaminometilo, N-metil-N-etilaminometilo, N-metil-N-isopropilaminometilo, N-propilaminometilo, N-butilaminometilo, N-pentilaminometilo y N-hexilaminometilo.

En la fórmula (I) anterior, el resto representado por:



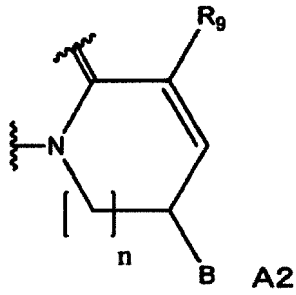
55

es (1) un grupo representado por la fórmula A1:



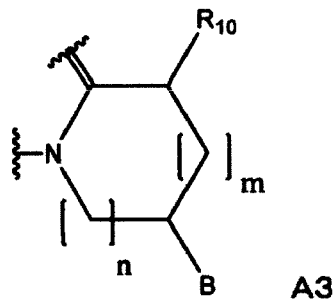
(en la fórmula A1, B, m, n, R₇ y R₈ son tal como se definieron anteriormente);

5 (2) un grupo representado por la fórmula A2:



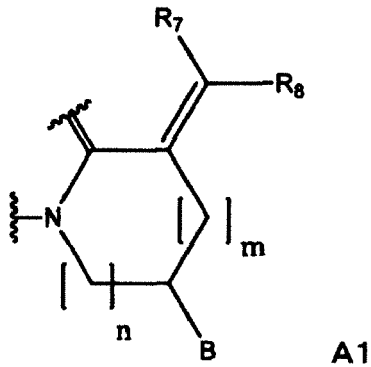
(en la fórmula A2, B, n y R₉ son tal como se definieron anteriormente); o

10 (3) un grupo representado por la fórmula A3:

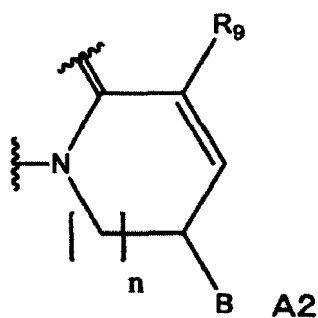


15 (en la fórmula A3, B, m, n, R₇ y R₈ son tal como se definieron anteriormente),

y es preferiblemente (1) el grupo representado por la fórmula A1:



20 (en la fórmula, B, m, n, R₇ y R₈ son tal como se definieron anteriormente), o (2) el grupo representado por la fórmula A2:



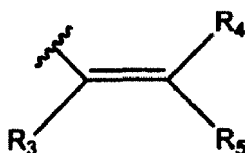
(en la fórmula, B, n y R₉ son tal como se definieron anteriormente)

5 m en la fórmula (I) es preferiblemente 0.

n en la fórmula (I) es preferiblemente 1.

10 R₁ en la fórmula (I) es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R₂ en la fórmula (I) es preferiblemente un grupo representado por:



15 (en la que R₃, R₄ y R₅ son tal como se definieron anteriormente).

R₃, R₄ y R₅ en la fórmula (I) son preferiblemente iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6, o un grupo 1-piperidinometilo; más preferiblemente, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo metilo, o un grupo 1-piperidinometilo; más preferiblemente, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferiblemente en particular un átomo de hidrógeno.

25 R₇ y R₈ en la fórmula (I) son preferiblemente iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 (preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo); más preferiblemente, al menos uno de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno; preferiblemente en particular, tanto R₇ como R₈ son átomos de hidrógeno.

30 R₉ en la fórmula (I) es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, más preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo.

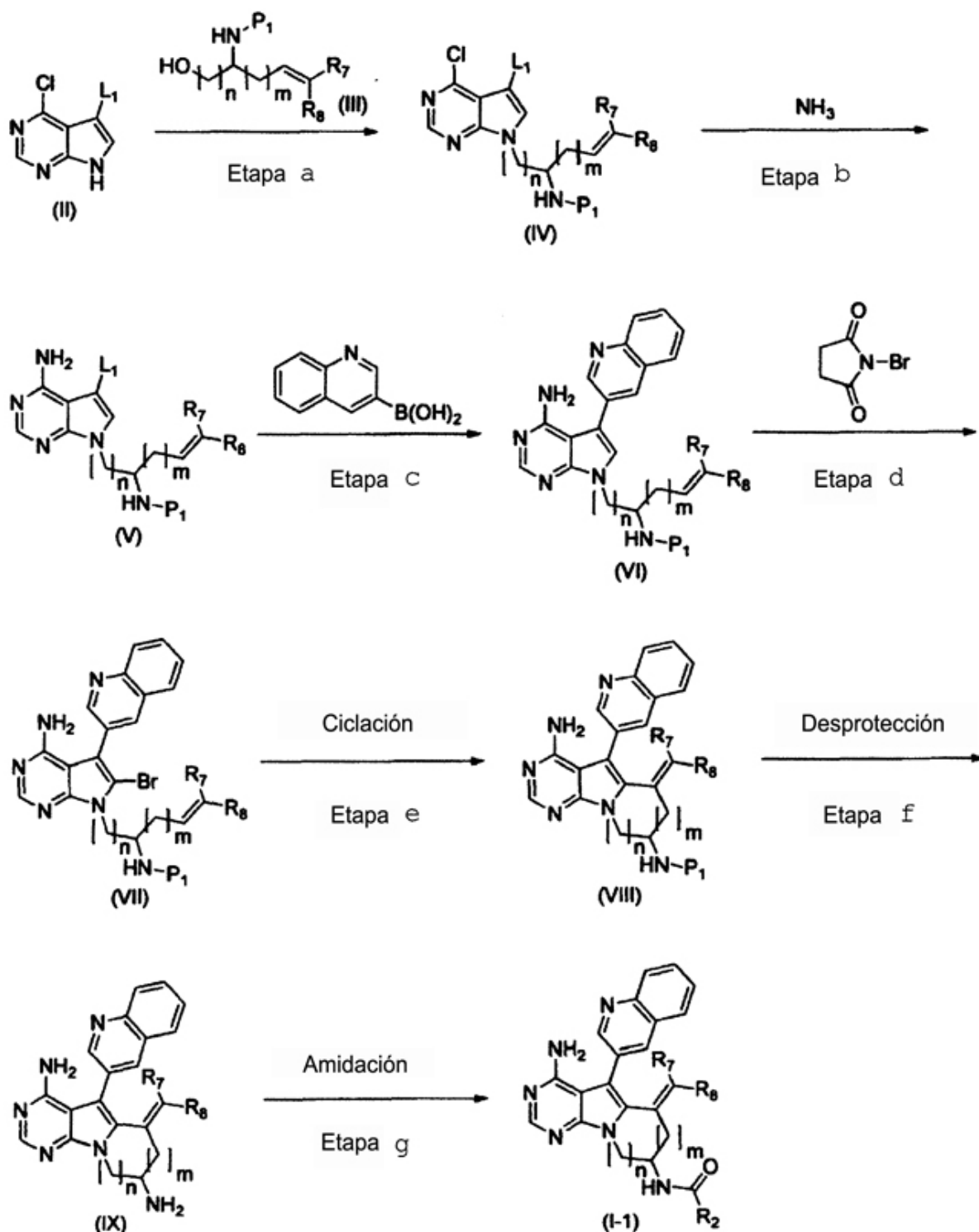
El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene preferiblemente una fuerte actividad inhibidora enzimática contra EGFR (T790M/L858R); más preferiblemente, la concentración del compuesto mediante la que puede inhibirse el 50% de la enzima es de 2 nM o menos. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene preferiblemente una fuerte actividad inhibidora enzimática contra EGFR (d746-750/T790M); la concentración inhibidora al 50% del compuesto también es preferiblemente de 2 nM o menos. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene preferiblemente un fuerte efecto inhibidor del crecimiento celular contra células tumorales con EGFR (T790M/L858R); el compuesto tiene más preferiblemente una concentración inhibidora del 50% de 200 nM o menos, más preferiblemente de 100 nM o menos, y preferiblemente en particular de 40 nM o menos.

Posteriormente, se explica el método de producción del compuesto de la presente invención.

45 El compuesto (I) de la presente invención puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción, los métodos descritos en los ejemplos, y similares. Sin embargo, el método de producción del compuesto de la presente invención no se limita a estos ejemplos de reacción.

Método de producción 1

50



en el que P_1 es un grupo protector de un grupo amino; L_1 es un grupo saliente; y R_2 , R_7 , R_8 , m y n son tal como se definieron anteriormente.

5 Etapa a
 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (IV) se produce mediante una reacción de Mitsunobu usando los compuestos representados por las fórmulas (II) y (III).

10 Los ejemplos del grupo saliente representado por L_1 en el compuesto representado por la fórmula (II) incluyen un átomo de bromo o yodo. El compuesto representado por la fórmula (II) puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse mediante un método conocido. Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino

representado por P₁ en la fórmula (III) incluyen un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo benzoílo. El compuesto representado por la fórmula (III) puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse mediante un método conocido. El compuesto representado por la fórmula (III) puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (II).

5 La reacción de Mitsunobu puede realizarse según un método conocido (por ejemplo, el método divulgado en *Synthesis*, pág. 1, 1981) o un método similar.

10 Los ejemplos de ésteres del ácido azodicarboxílico incluyen azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo. Tal éster del ácido azodicarboxílico puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (II).

15 Como compuesto de fosfina, pueden usarse trifenilfosfina, tributilfosfina, o similares. El compuesto de fosfina puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (II).

20 Como disolvente, pueden usarse tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidin-2-ona, y similares, solos o como mezcla. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,1 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente de 0°C a 100°C.

25 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (IV) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa b

30 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (IV) se hace reaccionar con amoníaco o una sal del mismo para producir el compuesto representado por la fórmula (V).

La cantidad de amoníaco o una sal del mismo usada en esta etapa es normalmente una cantidad de equimolar a molar en exceso por mol del compuesto representado por la fórmula (IV).

35 Puede usarse cualquier disolvente de reacción que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción que pueden usarse incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido y disolventes mixtos de los mismos.

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

45 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (V) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento y purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa c

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

Esta etapa puede realizarse según un método generalmente conocido (por ejemplo, *Chemical Reviews*, vol. 95, pág. 2457, 1995). Esta etapa puede realizarse en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción.

55 La cantidad de ácido 3-quinolinborónico o éster del ácido 3-quinolinborónico usado puede ser de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (V).

60 Los ejemplos de catalizadores de metal de transición incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel), y similares. Si es necesario, puede añadirse un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisiopropilbifenilo), y puede usarse un óxido de metal (tal como óxido de cobre u óxido de plata) como cocatalizador. La cantidad del catalizador de metal de transición usado puede variar según el tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se usa normalmente en una cantidad de 0,0001 a 1 moles, y preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (V). La cantidad del ligando usado es normalmente de 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (V). La

cantidad del cocatalizador usado es normalmente de 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (V).

5 Los ejemplos de bases que pueden usarse incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, y N,N-dimetilanilina), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio), disilazidas de metales alcalinos (por ejemplo, disilazida de litio, disilazida de sodio y disilazida de potasio), y similares. Entre ellos, se prefieren sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio y fosfato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base usada es normalmente de 0,1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (V).

20 Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolvente que puede usarse incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforilamida), agua y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente de 20 a 150°C.

25 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (VI) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento y purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

30 Etapa d

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (VI) se broma haciéndolo reaccionar con N-bromosuccinimida para producir el compuesto representado por la fórmula (VII).

35 La halogenación puede realizarse mediante el método divulgado en el documento WO 2006/102079, o mediante un método similar.

La cantidad de N-bromosuccinimida usada en esta etapa es de 0,5 a 2,0 moles, y preferiblemente de 0,9 a 1,2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (VI).

40 Puede usarse cualquier disolvente de reacción que no afecte adversamente a la reacción. Por ejemplo, pueden usarse preferiblemente tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, o un disolvente mixto de los mismos.

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

50 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (VI) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa e

55 Esta etapa somete el compuesto representado por la fórmula (VII) a una reacción de ciclación intramolecular para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII).

Esta etapa puede realizarse según un método generalmente conocido (por ejemplo, el método divulgado en Chemical Reviews, vol. 103, pág. 2945, 2003).

60 Los ejemplos de catalizadores de metal de transición incluyen catalizadores de paladio bivalente (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), etc.), y catalizadores de paladio de valencia cero (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, etc.). Si es necesario, puede añadirse un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.). La cantidad del catalizador de metal de transición usado puede variar según el tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se usa normalmente en una cantidad de 0,0001 a 1 moles, y preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (VII). La cantidad del ligando usado es de normalmente 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (VII).

Los ejemplos de bases que pueden usarse incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Tal base puede usarse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 2 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (VII).

Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes que pueden usarse incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforilamida), agua y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente de 0°C a 150°C.

El compuesto así obtenido representado por la fórmula (VIII) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa f

En esta etapa, el grupo amino protegido del compuesto representado por la fórmula (VIII) se desprotege para producir el compuesto representado por la fórmula (IX).

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

Cuando se usa un grupo terc-butoxicarbonilo como grupo protector, se usan ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, y similares como reactivo de desprotección. La cantidad del reactivo usado es preferiblemente de 1 a 100 moles por mol del compuesto (VIII).

Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes que pueden usarse incluyen agua, metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, y similares, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y es preferiblemente de desde 0 hasta 50°C.

El compuesto así obtenido representado por la fórmula (IX) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento y purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa g

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (IX) se amida con un ácido carboxílico α,β -insaturado, o cloruro o bromuro de ácido α,β -insaturado para producir el compuesto representado por la fórmula (I-1) de la presente invención.

Cuando se usa un ácido carboxílico como reactivo de amidación, el ácido carboxílico puede usarse en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (IX), en presencia de un agente de condensación adecuado. El ácido carboxílico puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse según un método conocido.

Puede usarse cualquier disolvente de reacción que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolvente que puede usarse incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es de normalmente -78 a 200°C, y preferiblemente de 0 a 50°C. El tiempo de reacción es de normalmente 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 5 minutos a 10 horas.

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

Si es necesario, puede añadirse opcionalmente una base para la reacción. Los ejemplos de bases que pueden usarse incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio,

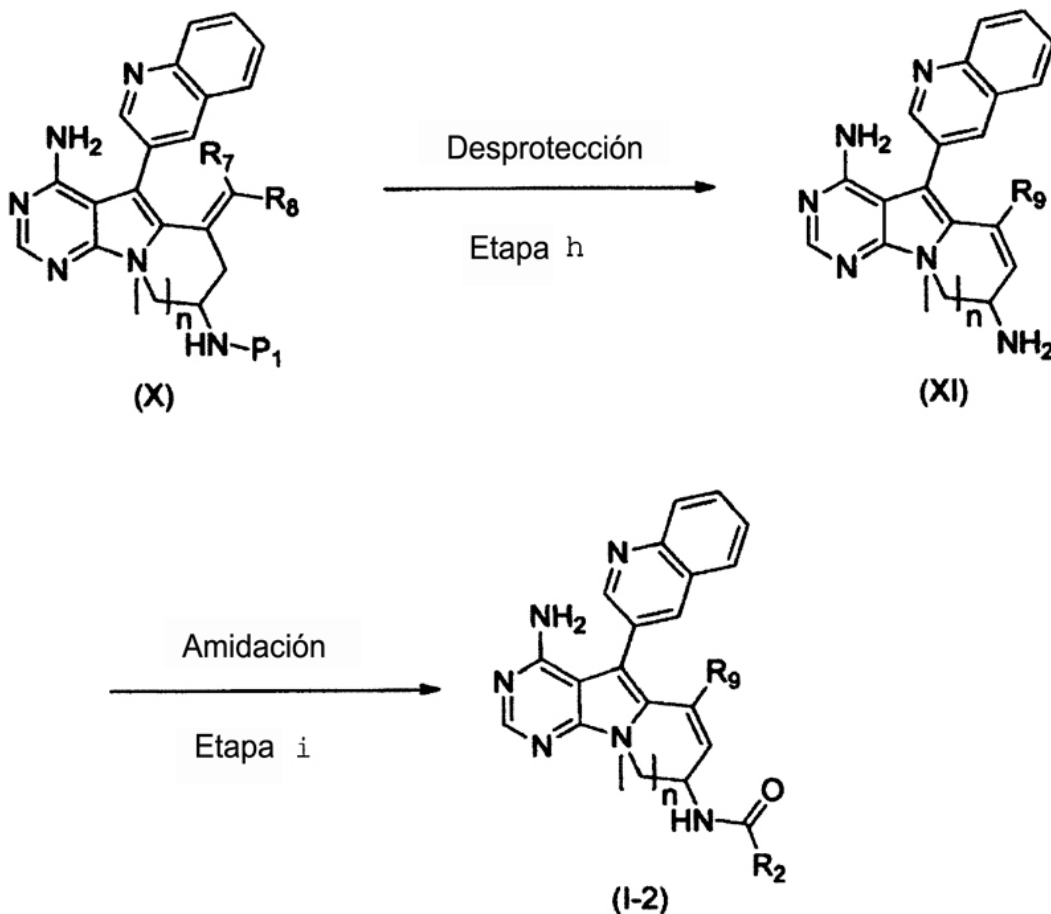
hidróxido de sodio e hidruro de sodio. Tal base puede añadirse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente 1 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (IX).

5 Cuando se usa un cloruro de ácido o bromuro de ácido como reactivo de amidación, el haluro de ácido se usa en una cantidad de 0,5 a 5 moles, y preferiblemente de 0,9 a 1,1 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (IX). El haluro de ácido puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse según un método conocido.

10 Puede usarse cualquier disolvente de reacción que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, agua y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es de normalmente -78 a 200°C, preferiblemente de 0 a 50°C. El tiempo de reacción es de normalmente 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 5 minutos a 10 horas.

15 Si es necesario, puede añadirse una base para la reacción. Los ejemplos de bases que pueden usarse incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidruro de sodio. Tal base puede añadirse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (IX). El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-1) puede aislarse y purificarse mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

25 Método de producción 2



30 en el que P₁ representa un grupo protector de un grupo amino; y R₂, R₇, R₈, R₉ y n son tal como se definieron anteriormente.

Etapa h

En esta etapa, el grupo amino protegido del compuesto representado por la fórmula (X) se desprotege para producir

el compuesto representado por la fórmula (XI).

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

5 Cuando se usa terc-butoxicarbonilo como grupo protector, puede usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, o similares como reactivo de desprotección. El reactivo se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 100 moles por mol de compuesto (X).

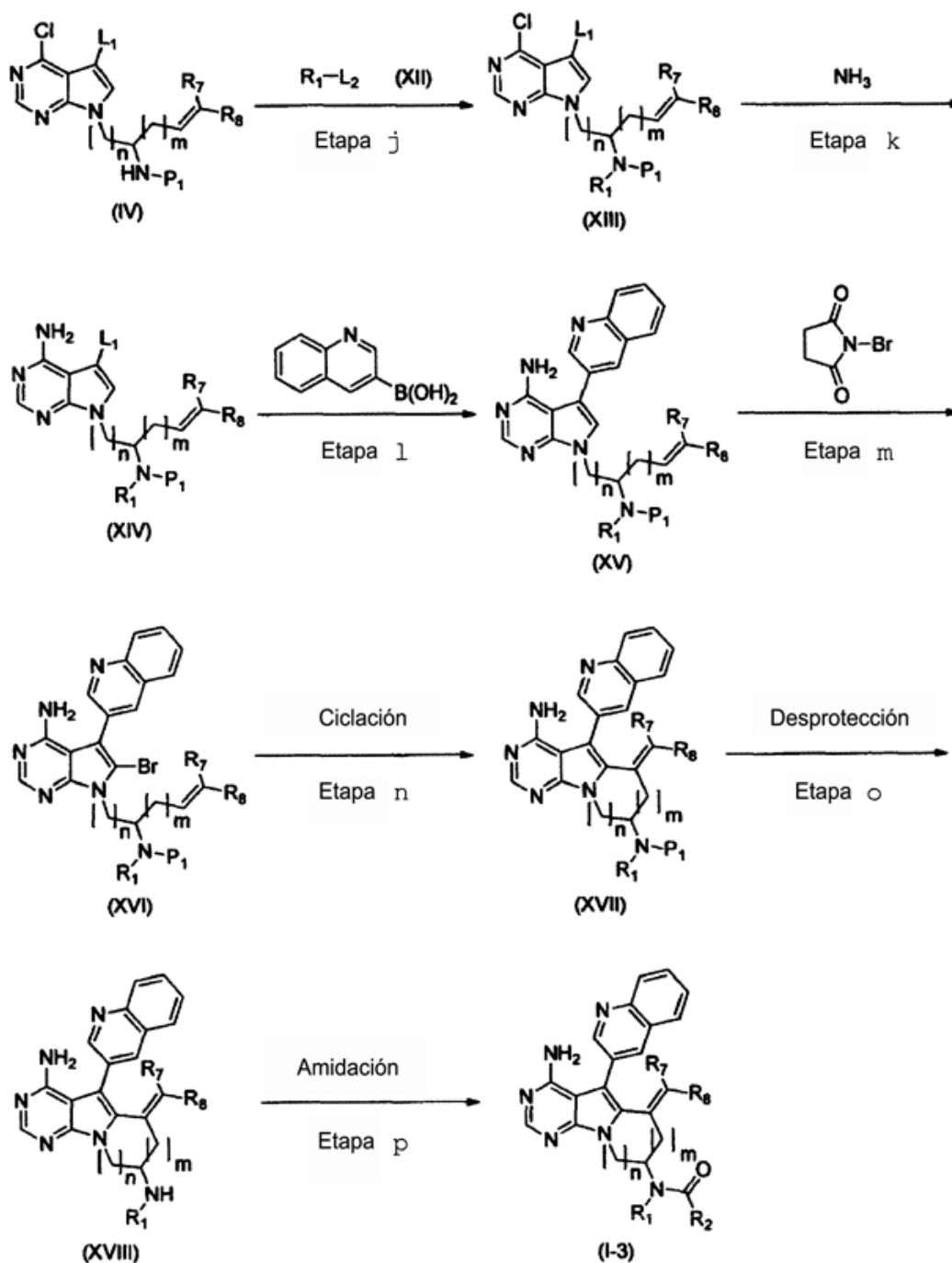
10 Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes que pueden usarse incluyen agua, metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y es preferiblemente de desde 50°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente.

15 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XXI) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento y purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

20 Etapa i

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa g.

25 Método de producción 3



en el que P_1 representa un grupo protector de un grupo amino; L_1 y L_2 representan un grupo saliente; y R_1 , R_2 , R_7 , R_8 , m y n son tal como se definieron anteriormente.

5

Etapa j

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (XIII) se produce mediante una reacción de alquilación usando los compuestos representados por las fórmulas (IV) y (XII) en presencia de una base.

10

En el compuesto representado por la fórmula (XII), los ejemplos del grupo saliente representado por L_2 incluyen átomo de bromo, átomo de yodo, éster del ácido metanosulfónico, éster del ácido p-toluenosulfónico, y similares. El compuesto representado por la fórmula (XII) puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse mediante un método conocido. El compuesto representado por la fórmula (XII) puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (IV). Los ejemplos de bases que pueden usarse incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina y N,N-dimetilanilina), sales de metales alcalinos (por

15

5 ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio), disilazidas de metales alcalinos (por ejemplo, disilazida de litio, disilazida de sodio y disilazida de potasio), y similares. Entre ellos, se prefieren sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio y fosfato de potasio; e hidruros metálicos tales como hidruro de sodio; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. La cantidad de la base usada es normalmente de 0,1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (V).

10 Como disolvente, pueden usarse tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidin-2-ona, y similares solos o como mezcla. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y es preferiblemente de desde 20°C hasta 150°C.

15 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XIII) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

20 Etapa k

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

25 Etapa l

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa c.

30 Etapa m

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa d.

35 Etapa n

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa e.

40 Etapa o

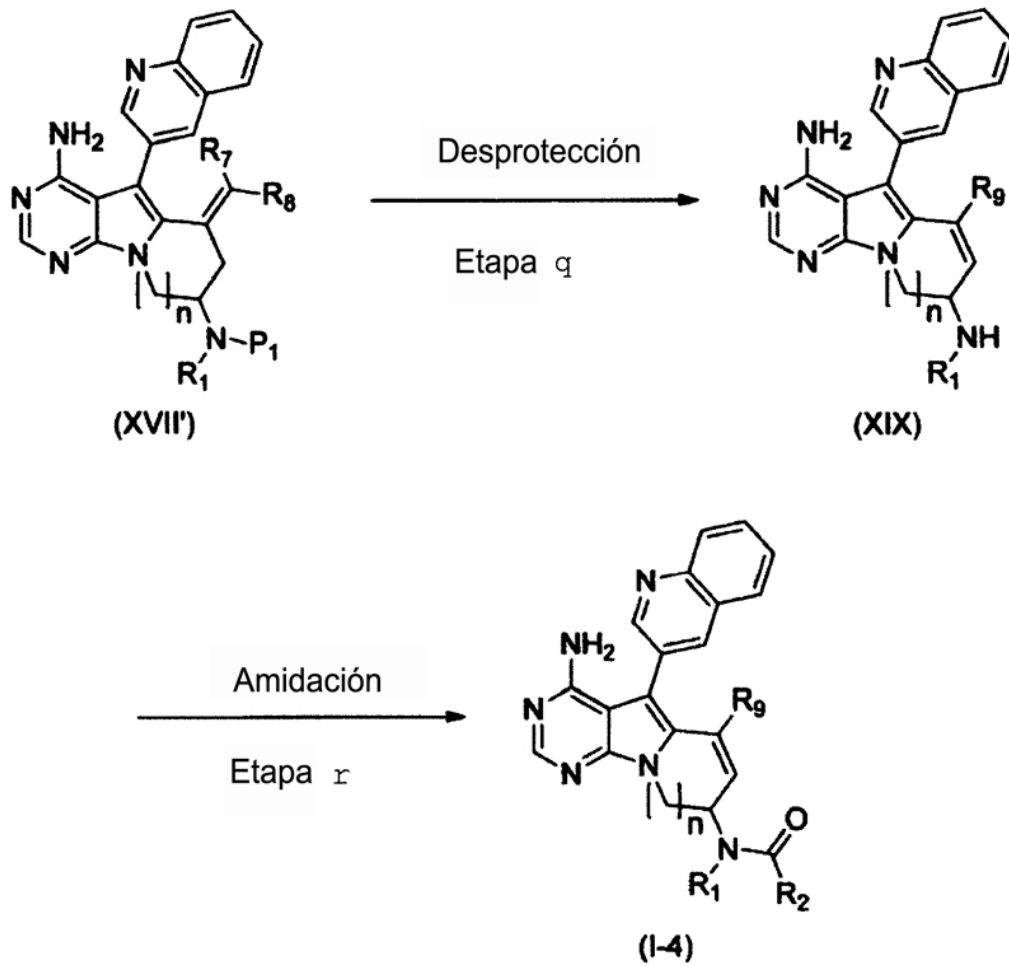
Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa f.

45 Etapa p

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa g.

Método de producción 4

45



en el que P₁ representa un grupo protector de un grupo amino; y R₁, R₂, R₇, R₈, R₉ y n son tal como se definieron anteriormente.

5

Etapa q

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa h.

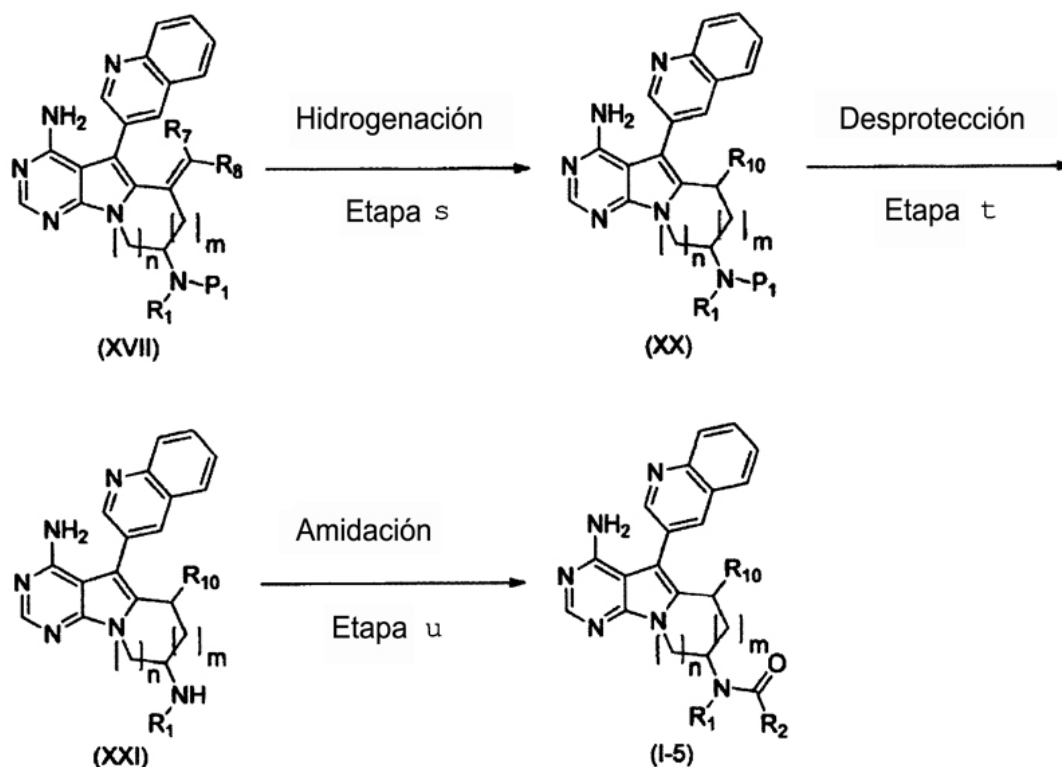
10

Etapa r

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa g.

Método de producción 5

15



en el que P₁ representa un grupo protector de un grupo amino; y R₁, R₂, R₇, R₈, R₁₀, m y n son tal como se definieron anteriormente.

5 Etapa s
En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (XX) se produce mediante hidrogenación con respecto al compuesto representado por la fórmula (XVII) en presencia de un catalizador.

10 Los ejemplos de catalizador incluyen catalizador de paladio-carbono, catalizador de hidróxido de paladio-carbono y catalizador de níquel de Raney. El catalizador puede usarse en una cantidad de 0,01 moles a una cantidad en exceso, preferiblemente desde 0,1 moles hasta 10 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XVII).

15 La hidrogenación puede realizarse a de 1 atm a 100 atm, preferiblemente de 1 atm a 10 atm. Como disolvente, puede usarse metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, agua, y similares solos o como mezcla. El tiempo de reacción es de desde 0,1 hasta 100 horas, preferiblemente desde 0,5 hasta 48 horas. La temperatura de reacción oscila desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente desde
20 temperatura ambiente hasta 100°C.

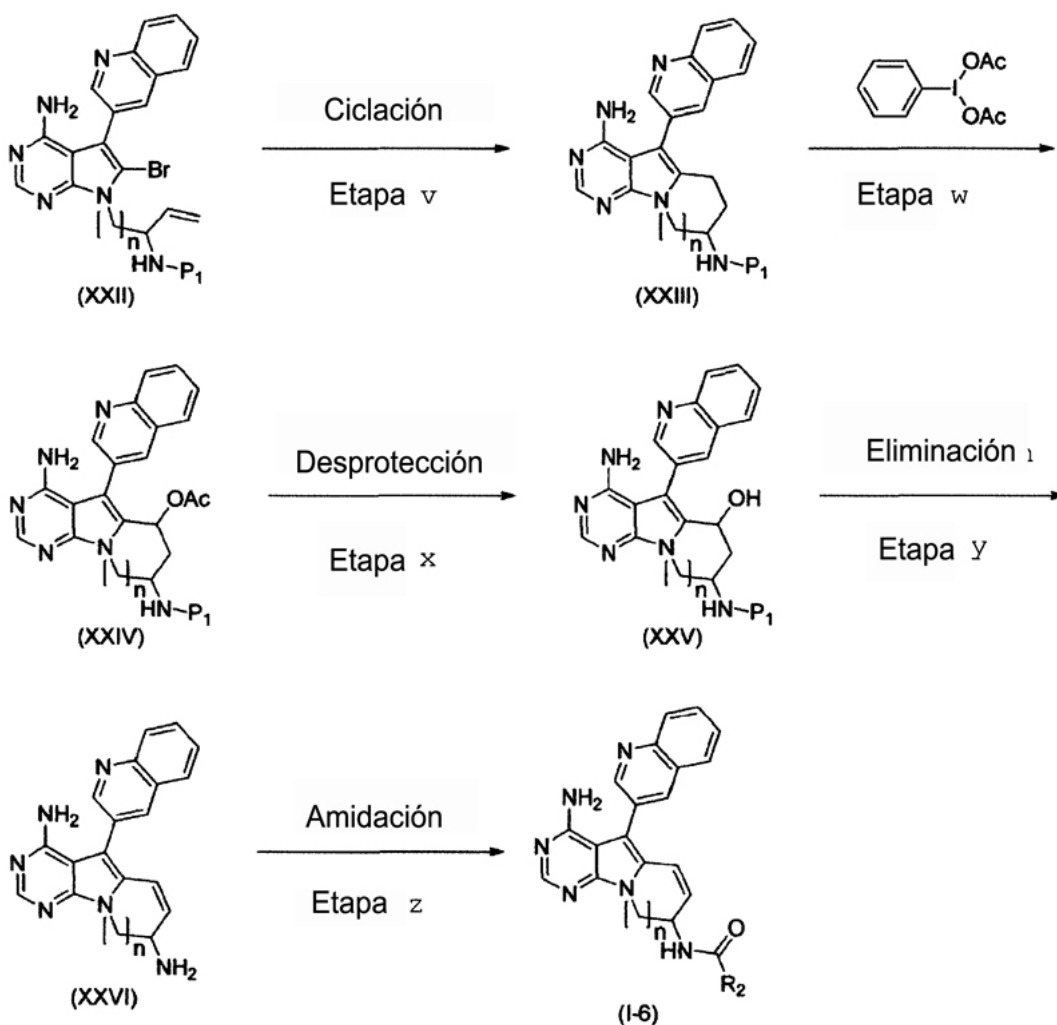
El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XX) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

25 Etapa t
Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa f.

30 Etapa u
Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa g.

Método de producción 6

35



en el que P₁ representa un grupo protector de un grupo amino; y R₂ y n son tal como se definieron anteriormente.

5 Etapa v

En esta etapa, se permite que un reactivo de borano orgánico actúe sobre el compuesto representado por la fórmula (XXII) para preparar un producto intermedio de alquilborano en el sistema, y luego se produce el compuesto representado por la fórmula (XXIII) en presencia de un catalizador de metal de transición y una base.

10 Esta etapa puede realizarse según un método generalmente conocido (por ejemplo, el documento WO 2006/102079).

15 Los ejemplos de reactivos de borano orgánico incluyen 9-BBN(9-borabicyclo[3.3.1]nonano), dímero de 9-BBN(9-borabicyclo[3.3.1]nonano), disiamilborano(bis(1,2-dimetilpropil)borano), texilborano(1,1,2-trimetilpropil)borano), y similares. El reactivo de borano orgánico es preferiblemente 9-BBN(9-borabicyclo[3.3.1]nonano) o dímero de 9-BBN(9-borabicyclo[3.3.1]nonano), y particularmente de manera preferible 9-BBN(9-borabicyclo[3.3.1]nonano). La cantidad del reactivo de borano orgánico usado no está particularmente limitada en la medida en que pueda producirse un producto intermedio de alquilborano. El reactivo de borano orgánico puede usarse en una cantidad de 20 1 a 20 moles por mol del compuesto representado por la fórmula (XXII); la cantidad del reactivo de borano orgánico es preferiblemente de 6 a 10 moles desde el punto de vista de facilitar el progreso de la reacción.

25 Como catalizador de metal de transición, por ejemplo, puede usarse un catalizador de paladio bivalente (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)). Si es necesario, puede usarse un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina y tri-terc-butilfosfina). La cantidad del catalizador de metal de transición usada puede variar según el tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se usa normalmente en una cantidad de 0,0001 a 1 moles, y preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXII). Se usa el ligando normalmente en una cantidad de 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXII).

30

Alternativamente, por ejemplo, puede usarse un catalizador de paladio de valencia cero. Los ejemplos de catalizadores de paladio de valencia cero incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, paladio-carbono, y similares. Se prefiere tetrakis(trifenilfosfina)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y se prefiere particularmente tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La cantidad del catalizador de paladio de valencia cero usado no está particularmente limitada en la medida en que pueda avanzar la reacción de ciclación intramolecular, y puede variar según el tipo de catalizador. El catalizador de paladio de valencia cero puede usarse en una cantidad de 0,0001 a 1 moles, y preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXII).

Si es necesario, puede añadirse un ligando con un catalizador de paladio de valencia cero. Los ejemplos de tales ligandos incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, y similares. Cuando se usa tris(dibencilidenacetona)dipaladio como catalizador de paladio de valencia cero, puede añadirse trifenilfosfina como ligando. La cantidad del ligando usado no está particularmente limitada en la medida en que pueda avanzar la reacción de ciclación intramolecular. El ligando puede usarse en una cantidad de 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXII).

Los ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidróxidos de metales alcalinos. Se prefieren hidróxidos de metales alcalinos. Los ejemplos de hidróxidos de metales alcalinos incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio. Se usan preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de cesio. Se prefiere particularmente hidróxido de litio o hidróxido de sodio. La cantidad de la base usada no está particularmente limitada en la medida en que la reacción avance. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 2 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXII). Puede usarse hidróxido de metales alcalinos en forma de una disolución acuosa de hidróxido de metales alcalinos.

Como combinación de un reactivo de borano orgánico, se prefiere un hidróxido de metales alcalinos y un catalizador de paladio de valencia cero, una combinación de un reactivo de borano orgánico preferible, un hidróxido de metales alcalinos preferible y un catalizador de paladio de valencia cero preferible. Se prefiere particularmente una combinación de un reactivo de borano orgánico particularmente preferible, un hidróxido de metales alcalinos particularmente preferible y un catalizador de paladio de valencia cero particularmente preferible.

Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforilamida), agua, y mezclas de los mismos. Se usa preferiblemente 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano. Tetrahydrofurano es particularmente preferible desde el punto de vista de la estabilidad del reactivo de borano orgánico y el producto intermedio de alquilborano generado. La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada en la medida en que la reacción avance. El disolvente puede usarse en una cantidad que es de 1 a 300 veces, y preferiblemente de 10 a 96 veces, el peso del compuesto representado por la fórmula (XXII).

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

La temperatura de reacción no está particularmente limitada en la medida en que pueda obtenerse en última instancia el compuesto representado por la fórmula (XXIII). La temperatura de reacción puede ser de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente de 0°C a 150°C. En la reacción de ciclación intramolecular del producto intermedio de alquilborano usando un catalizador de paladio de valencia cero y una disolución acuosa de hidróxido de metales alcalinos, una temperatura de reacción baja tiende a provocar reacciones secundarias, lo que da como resultado un bajo rendimiento. Por tanto, la temperatura es preferiblemente de 61°C o mayor.

El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XXIII) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

En esta etapa, puede confirmarse la generación de un producto intermedio de alquilborano en el sistema. Por ejemplo, pueden usarse espectros de CL-EM como método de confirmación.

Etapa w

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (XXIV) se produce haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXIII) con diacetato de yodobenceno.

La cantidad del diacetato de yodobenceno usado en esta etapa es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXIII).

En la reacción anterior, si es necesario, puede añadirse yoduro de tetrabutilamonio. El yoduro de tetrabutilamonio puede añadirse en una cantidad de 0,01 a 10 moles, preferiblemente de 0,1 a 1 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXIII).

5 Puede usarse cualquier disolvente de reacción que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción adecuados incluyen cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, ácido acético y disolventes mixtos de los mismos.

10 La temperatura de reacción es de generalmente 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y es preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,1 a 24 horas.

15 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XXIV) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa x

20 En esta etapa, el grupo hidroxilo protegido del compuesto representado por la fórmula (XXIV) se desprotege para producir el compuesto de fórmula (XXV).

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

30 Cuando se desprotege el grupo acetilo, los ejemplos del reactivo de desprotección incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares. La cantidad del reactivo usado es preferiblemente de 1 a 100 moles por mol del compuesto representado por la fórmula (XXIV).

35 Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente, y es preferiblemente de desde 0 hasta 50°C.

40 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XXV) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa y

45 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (XXVI) se produce sometiendo el compuesto representado por la fórmula (XXV) a una reacción de eliminación.

50 En la reacción de eliminación, se usan ácidos tales como ácido p-toluenosulfónico monohidratado, ácido 10-alcanforsulfónico, y similares. La cantidad del ácido usado es de 0,1 a 100 moles, preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (XXV).

55 Puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, xileno y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción oscila de desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente.

60 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (XXVI) puede someterse a la etapa posterior después de o sin aislamiento o purificación mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa z

65 Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa g.

70 En los métodos de producción anteriores de 1 a 6, para grupos funcionales que tienen un protón activo, tales como grupos amino, imino, hidroxilo, carboxilo, carbonilo y amida, e indol, pueden usarse reactivos protegidos, o puede introducirse un grupo protector en un grupo funcional de este tipo según un método habitual; después, el grupo protector puede eliminarse en una etapa apropiada en cada método de producción.

75 El "grupo protector de un grupo amino o grupo protector de un grupo imino" no está particularmente limitado, en la

medida en que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos aralquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrido, tritilo y cumilo; grupos alcanilo inferior tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, trifluoroacetilo y tricloroacetilo; grupo benzilo; grupos arilalcanilo tales como fenilacetilo y fenoxiacetilo; grupos alcoxicarbonilo inferior tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo; grupos aralquiloxicarbonilo tales como p-nitrobenciloicarbonilo y fenetiloxicarbonilo; grupos alquilsililo inferior tales como trimetilsililo y terc-butildimetilsililo; tetrahidropirano; trimetilsililetoximetilo; grupos alquilsulfonilo inferior tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo y terc-butilsulfonilo; grupos alquilsulfinilo inferior tales como terc-butilsulfinilo; grupos arilsulfonilo tales como bencenosulfonilo y toluenosulfonilo; y grupos imido tales como ftalimido. En particular, se prefieren trifluoroacetilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloicarbonilo, trimetilsililetoximetilo, cumilo, y similares.

El "grupo protector de un grupo hidroxilo" no está particularmente limitado en la medida en que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo; grupos alquilsililo inferior tales como trimetilsililo y terc-butildimetilsililo; grupos alcoximetilo inferior tales como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropirano; trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo y tritilo; y grupos acilo tales como formilo, acetilo y trifluoroacetilo. En particular, se prefieren metilo, metoximetilo, tetrahidropirano, trimetilsililetoximetilo, terc-butildimetilsililo y acetilo.

El "grupo protector de un grupo carboxilo" no está particularmente limitado en la medida en que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo; grupos haloalquilo inferior tales como 2,2,2-tricloroetilo; grupos alqueno inferior tales como alilo; trimetilsililetoximetilo; y grupos aralquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzhidrido y tritilo. En particular, se prefieren metilo, etilo, terc-butilo, alilo, bencilo, p-metoxibencilo, trimetilsililetoximetilo, y similares.

El "grupo protector de un grupo carbonilo" no está particularmente limitado en la medida en que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen etilencetal, trimetilencetal, dimetilcetal, y cetales y acetales similares.

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

El compuesto de la presente invención puede aislarse y purificarse mediante medios de aislamiento y purificación habituales. Los ejemplos de tales medios incluyen extracción con disolvente, recristalización, cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina preparativa, y similares.

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

En la presente invención, el átomo de carbono unido a un sustituyente B en la fórmula (I) es un carbono asimétrico; por tanto, el compuesto incluye isómeros. Tal como se ha indicado anteriormente, a menos que se especifique lo contrario, el compuesto de la presente invención incluye todos los enantiómeros y mezclas de los mismos. El compuesto de la presente invención puede ser una mezcla de enantiómeros R y S. Una mezcla de este tipo puede ser una mezcla que comprende el 90% o más, el 95% o más, o el 99% o más de enantiómero R; o una mezcla que comprende el 90% o más, el 95% o más, o el 99% o más de enantiómero S.

Los métodos de resolución quiral incluyen, por ejemplo: método de diastereómero de provocar que un agente de resolución quiral actúe sobre el compuesto de la presente invención para formar una sal, y resolver uno de los enantiómeros usando una diferencia de solubilidad etc., de la sal obtenida; método de cristalización preferente de añadir uno de los enantiómeros a una disolución sobresaturada de un racemato como simiente para la cristalización; y cromatografía en columna tal como HPLC usando una columna quiral. Un agente de resolución quiral que puede usarse en el método de diastereómero puede seleccionarse apropiadamente de, por ejemplo, agentes de resolución de ácido tales como ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido 10-alcanforsulfónico, y derivados de los mismos; y agentes de resolución básicos tales como brucina, estricnina, quinina, y compuestos de

alcaloides similares, derivados de aminoácidos, cinchonidina y α -metilbencilamina. Además, uno de los enantiómeros del compuesto de la presente invención puede obtenerse solo no sólo obteniendo el compuesto de la presente invención como una mezcla de cada uno de los enantiómeros y luego llevando a cabo los métodos descritos anteriormente de resolución quiral, sino también mediante obtención, mediante resolución quiral por los métodos descritos anteriormente, etc., y usando un enantiómero del compuesto de la presente invención como material de partida de síntesis. Además, los métodos para obtener uno de los enantiómeros del compuesto de la presente invención o su compuesto de material de partida incluyen un método de obtener preferiblemente uno de los enantiómeros ajustando las condiciones de reacción para un catalizador o similar en una etapa de reacción de generar carbono asimétrico.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede estar en forma de cristales. Se incluyen cristales individuales y mezclas polimórficas dentro del alcance del compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Tales cristales pueden producirse mediante cristalización según un método de cristalización conocido *per se* en la técnica. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato. Se incluyen cualquiera de tales formas dentro del alcance del compuesto de la presente invención o una sal del mismo. También se incluyen compuestos marcados con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S y ¹²⁵I) dentro del alcance del compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

La sal del compuesto de la presente invención o del producto intermedio del mismo se refiere a una sal común usada en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de base a carboxilo cuando el compuesto tiene carboxilo, y sales de adición de ácido a un grupo amino o heterocíclico básico cuando el compuesto tiene un grupo amino o heterocíclico básico.

Los ejemplos de sales de adición de base incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de amonio; y sales de amina orgánica tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína y sales de N,N'-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácido inorgánico tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos y percloratos; sales de ácido orgánico tales como acetatos, formiatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato y trifluoroacetatos; y sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, benzenosulfonatos y p-toluenosulfonatos.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibitoria de EGFR y es útil como agente antineoplásico. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene excelente selectividad hacia EGFR, y ventajosamente menos efectos secundarios provocados por otras cinasas. El tipo de tumor maligno que va a tratarse por el compuesto de la presente invención o una sal del mismo no está particularmente limitado. Los ejemplos de tumores malignos incluyen neoplasias malignas epiteliales (por ejemplo, neoplasias malignas del aparato respiratorio, neoplasias malignas del aparato digestivo, neoplasias malignas del aparato reproductor, neoplasias malignas del aparato secretor, y similares), sarcomas, tumores hematopoyéticos, tumores del sistema nervioso central y tumores de nervios periféricos. Los ejemplos preferidos incluyen neoplasias malignas epiteliales. Los ejemplos más preferidos incluyen neoplasias malignas del aparato respiratorio. Además, el órgano a partir del cual se desarrolla el tumor no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen neoplasias malignas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, carcinomas broncopulmonares, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer endometrial, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, neoplasia hemática, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral y mesotelioma. Preferiblemente, el cáncer objetivo es neoplasias malignas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, carcinomas broncopulmonares, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal o cáncer de próstata, particularmente de manera preferible carcinomas broncopulmonares.

Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibitoria contra EGFR mutado. Los ejemplos de un EGFR mutado de este tipo incluyen EGFR mutado tolerante a fármacos y EGFR mutado hipersensible. Por tanto, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como agente antineoplásico para tratar los tumores malignos anteriores que tienen EGFR mutado.

Cuando el compuesto de la presente invención o una sal del mismo se usa como preparación farmacéutica, puede añadirse un vehículo farmacéutico, si se requiere, formando de ese modo una forma de dosificación adecuada según fines de prevención y tratamiento. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, pomadas, parches, y similares. De estas, se prefieren preparaciones orales. Tales formas de dosificación pueden formarse mediante métodos convencionalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Como vehículo farmacéutico, pueden combinarse diversos materiales de vehículo orgánico o inorgánico convencionales usados como materiales de preparación como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante o

colorante en preparaciones sólidas; o como disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, tampón o agente calmante en preparaciones líquidas. Asimismo, también pueden usarse, si se requiere, aditivos de preparación farmacéutica, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y estabilizantes.

5 Se preparan preparaciones sólidas orales tal como sigue. Después de añadir opcionalmente un excipiente con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente de enmascaramiento del sabor o aromatizante, etc., al compuesto de la presente invención, la mezcla resultante se formula para dar comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas o similares mediante métodos ordinarios.

10 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina y anhídrido del ácido silícico. Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida, α -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, polivinilpirrolidona, y similares. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido del ácido esteárico, lactosa, y similares. Los ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, sal de sodio del ácido esteárico, estearato de magnesio, bórax, polietilenglicol, y similares. Los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio, óxido de hierro, y similares. Los ejemplos de agentes de enmascaramiento del sabor o aromatizantes incluyen sacarosa, piel de naranja amarga, ácido cítrico, ácido tartárico, y similares.

20 Cuando se prepara una preparación líquida para administración oral, puede añadirse un agente de enmascaramiento del sabor, un tampón, un estabilizador, un agente aromatizante, y similares al compuesto de la presente invención; y la mezcla resultante puede formularse para dar una preparación líquida oral, jarabe, elixir, etc., según un método ordinario.

25 En este caso, puede usarse el mismo agente de enmascaramiento del sabor o aromatizante que los mencionados anteriormente. Un ejemplo del tampón es citrato de sodio, y ejemplos del estabilizador incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina. Según sea necesario, estas preparaciones para administración oral pueden recubrirse según métodos conocidos en la técnica con un recubrimiento entérico u otro recubrimiento con el fin de, por ejemplo, persistencia de los efectos. Los ejemplos de tales agentes de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol y Tween 80 (marca registrada).

30 Cuando se prepara un agente para inyección, puede añadirse un agente regulador del pH, un tampón, un estabilizador, un agente isotónico, un anestésico local, y similares, al compuesto de la presente invención; y la mezcla puede formularse para dar una inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa según un método ordinario.

35 Los ejemplos del agente de ajuste del pH y el tampón usado en el presente documento incluyen citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio. Los ejemplos del estabilizador incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Los ejemplos del anestésico local incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína. Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen cloruro de sodio, dextrosa, D-manitol y glicerol.

40 Cuando se prepara un supositorio, pueden añadirse vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, tales como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao y triglicérido de ácidos grasos; y según sea necesario, pueden añadirse tensioactivos tales como Tween 80 (marca registrada), al compuesto de la presente invención, y la mezcla resultante puede formularse para dar un supositorio según un método ordinario.

45 Cuando se prepara una pomada, puede combinarse una base comúnmente usada, estabilizador, agente humectante, conservante, y similares en el compuesto de la presente invención, según sea necesario; y la mezcla obtenida puede mezclarse y formularse para dar una pomada según un método ordinario.

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

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

60 Cuando se prepara un parche, puede aplicarse la pomada descrita anteriormente, crema, gel, pasta o similares a un sustrato ordinario según un método ordinario.

65 Como sustrato, son adecuados materiales textiles tejidos o materiales textiles no tejidos que comprenden algodón, fibras cortadas o fibras químicas; y películas o láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, poliétileno, poliuretano, etc.

La cantidad del compuesto de la presente invención que va a incorporarse en cada una de tales formas unitarias de

dosificación depende del estado del paciente al que se le administra el compuesto, la forma de dosificación del mismo, etc. En general, en el caso de un agente oral, la cantidad del compuesto es de 0,05 a 1000 mg por forma unitaria de dosificación. En el caso de una inyección, la cantidad del compuesto es de 0,01 a 500 mg por forma unitaria de dosificación; y en el caso de un supositorio, la cantidad del compuesto es de 1 a 1000 mg por forma unitaria de dosificación.

La dosis diaria del medicamento en una forma de dosificación de este tipo depende del estado, el peso corporal, la edad, el género, etc., del paciente, y no puede generalizarse. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser generalmente de 0,05 a 5.000 mg, y preferiblemente de 0,1 a 1.000 mg; y se administra preferiblemente en una dosis, o en de dos a tres dosis divididas, al día.

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

15 Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente a continuación en referencia a los ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

En los ejemplos, se usaron reactivos comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario. Se usó Purif-Pack® SI, producido por Moritex Corp. (producido por Shoko Scientific Co., Ltd.); columna precargada de sílice KP-Sil®, producida por Biotage; columna precargada de sílice HP-Sil(r), producida por Biotage, o columna precargada de sílice HP-Sphere®, producida por Biotage, para la cromatografía en columna de gel de sílice. Se usó Purif-Pack® NH, producido por Moritex Corp. (producido por Shoko Scientific Co., Ltd.); o columna precargada KP-NH®, producida por Biotage, para la cromatografía en columna de gel de sílice básica. Se usó Kieselgel TM 60F254, art. 5744, producido por Merck, o placa 60F254 de gel de sílice NH₂, producida por Wako, para la cromatografía en capa fina preparativa. Se midió el espectro de RMN usando un espectrómetro AL400 (400 MHz; producido por JEOL) o Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.). Cuando el disolvente deuterado contiene tetrametilsilano, se usó tetrametilsilano como referencia interna. De lo contrario, se usó un disolvente de RMN como referencia interna. Se muestran todos los valores de δ en ppm. Se realizó la reacción de microondas usando un instrumento Initiator, producido por Biotage.

Además, se midió el espectro de CL-EM usando un instrumento Acquity SQD (cuadrupolo), producido por Waters Corporation, en las siguientes condiciones.

Columna: Acquity UPLC® BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, producida por Waters Corporation

Detección de EM: ESI positiva

Detección UV: 254 y 210 nm

Velocidad de flujo de la columna: 0,5 ml/min

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

Volumen de inyección: 1 μ l

Gradiente (tabla 1)

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

Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema de separación preparativo disponible de Gilson.

Columna: CombiPrep Pro C18, 50 x 30 mm I.D., S-5 μ m (producida por YMC).

Detección UV: 254 nm

Velocidad de flujo de la columna: 40 ml/min

Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%)

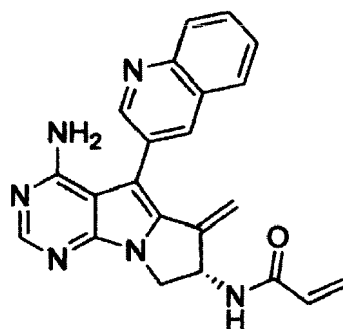
Volumen de inyección: de 0,1 a 1 ml.

Cada símbolo representa lo siguiente.

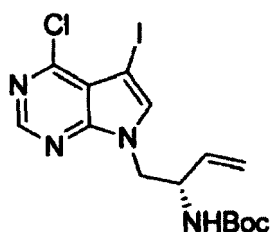
- 5 s: singlete
 d: doblete
 t: triplete
 10 c: cuartete
 dd: doblete doble
 15 td: triplete doble
 ddd: doblete doble doble
 m: multiplete
 20 sa: singlete ancho
 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
 25 CDCl₃: cloroformo deuterado
 CD₃OD: metanol deuterado
 THF: tetrahidrofurano
 30 DMF: N,N-dimetilformamida
 DME: 1,2-dimetoxietano
 35 DMSO: dimetilsulfóxido
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Ejemplo 1

- 40 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 1)



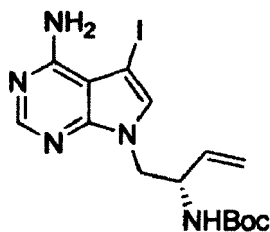
- 45 *Etapa 1: Síntesis de (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*



Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2,44 ml) a una disolución de trifetilfosfina (13,1 g) en THF (70 ml) con enfriamiento de hielo. Se agitó la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo durante 1 hora, y luego se añadió lentamente a la misma una disolución de (1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (7,0 g) sintetizado según el método divulgado en NPD Org. Lett., 2005, vol. 7, n.º 5, págs. 847-849 y 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,97 g) en THF (35 ml). Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (20,84 g) como una sustancia oleosa de color amarillo claro.

10 ESI-EM m/z 448, 450 [M+H]⁺.

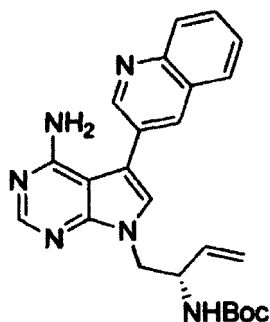
Etapa 2: Síntesis de (1-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo



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

20 ESI-EM m/z 430 [M+H]⁺.

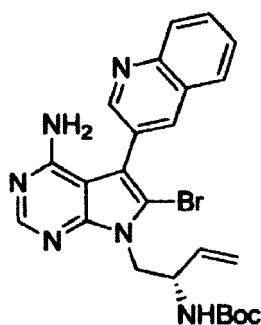
25 *Etapa 3: Síntesis de (1-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*



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

40 ESI-EM m/z 431 [M+H]⁺.

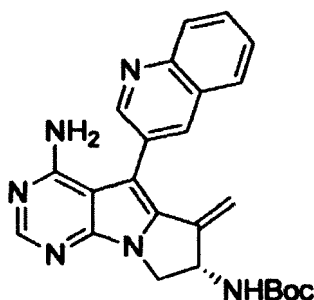
Etapa 4: Síntesis de (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo



5 Se añadió N-bromosuccinimida (3,63 g) a una disolución del (1-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (7,98 g) obtenido en la etapa 3 en DMF (64 ml) a -15°C , y se agitó la mezcla a -15°C durante 1 hora. Se añadieron una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución saturada de cloruro de sodio dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (6,30 g) como un sólido de color marrón claro.

ESI-EM m/z 509, 511 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

15 *Etapa 5: Síntesis de (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizina-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo*



20 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (28,8 ml) a una disolución del (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (5,00 g) obtenido en la etapa 4 en THF (100 ml), y se desgasificó la mezcla a presión reducida, seguido por purgado con nitrógeno. Después de que se añadiera tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,13 g), se agitó la mezcla durante la noche mientras se calentaba a reflujo. Después de que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se realizó extracción usando acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica resultante con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y concentración, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título como un sólido de color naranja (5,01 g).

30 ESI-EM m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 1

35 Se añadieron una disolución de dioxano-cloruro de hidrógeno 4 N (1 ml) y metanol (1 ml) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizina-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg) obtenido en la etapa 5 en cloroformo (1 ml), y se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, produciendo así clorhidrato de (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizina-4,7-diamina.

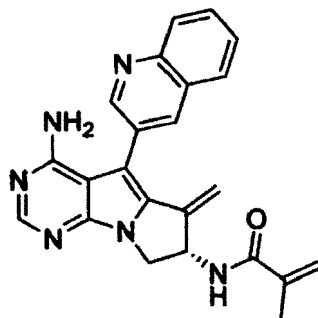
40 Se añadió diisopropiletilamina (0,187 ml) a una disolución de clorhidrato de (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizina-4,7-diamina en cloroformo (4 ml), y se añadió una disolución de cloruro de acrilato 100 mg/ml en cloroformo (0,19 ml) con enfriamiento de hielo. Se agitó la mezcla durante 40 minutos. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol); después de la concentración, se suspendió el residuo resultante y se lavó en acetato de etilo/hexano. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título (49 mg) como un sólido de color verde claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 3,88-3,93 (1H, m), 4,57-4,63 (1H, m), 5,03 (1H, d, J= 2,4 Hz), 5,24 (1H, d, J= 2,4 Hz), 5,55-5,62 (1H, m), 5,68 (1H, dd, J= 10,0, 2,4 Hz), 6,12-6,38 (4H, m), 7,65 (1H, dd, J= 7,8, 7,8 Hz), 7,77-7,83 (1H, m), 8,04-8,11 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 2,2 Hz), 8,82 (1H, d, J= 7,8 Hz), 8,98 (1H, d, J= 2,2 Hz).

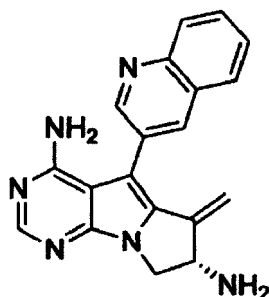
ESI-EM m/z 383 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)metacrilamida (compuesto 2)



Etapa 1: Síntesis de (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-4,7-diamina



Se añadió ácido clorhídrico 5 N (12 ml) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (5,01 g) obtenido en la etapa 5 del ejemplo 1 en etanol (25 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a una temperatura externa de 70 a 80°C. Después de que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se lavó la mezcla de reacción con cloroformo, y se ajustó la fase acuosa a aproximadamente pH 10 usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (2,10 g) como un sólido de color amarillo.

ESI-EM m/z 329 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 2

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0,0318 ml) y cloruro de metacrilóilo (0,0148 ml) a una disolución de la (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-4,7-diamina (50,0 mg) obtenida en la etapa 1 en acetonitrilo (2,0 ml) y agua (2,0 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante durante 45 minutos a la misma temperatura. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo. Después de que se secase la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (38,0 mg) como un sólido de color amarillo claro.

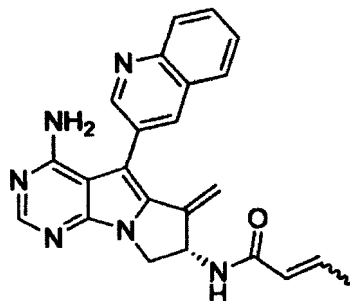
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, s), 4,03 (1H, dd, J= 11,6, 4,9 Hz), 4,70 (1H, dd, J= 11,6, 8,2 Hz), 5,20-5,22 (3H, m), 5,44 (2H, d, J= 1,7 Hz), 5,73-5,75 (1H, m), 5,82 (1H, s), 6,89 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,61-7,65 (1H, m), 7,76-7,80 (1H, m), 7,87 (1H, d, J= 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,21-8,25 (2H, m), 9,06 (1H, d, J= 2,2 Hz).

ESI-EM m/z 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)but-2-enamida (mezcla de E y Z) (compuesto 3)

5



Se realizó la misma síntesis que en la etapa 2 del ejemplo 2 usando cloruro de crotonoilo en lugar del cloruro de metacrililo usado en la etapa 2 del ejemplo 2, obteniendo así la mezcla del título (8,8 mg) como un sólido de color amarillo claro.

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,83-1,90 (3H, m), 4,01 (1H, dd, $J=11,6, 5,2$ Hz), 4,73 (1H, dd, $J=11,6, 8,2$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,19 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 5,44 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 5,75-5,77 (1H, m), 5,87-5,91 (1H, m), 6,27 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,92-7,01 (1H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,78-7,82 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 8,18 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,28-8,29 (2H, m), 9,08 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

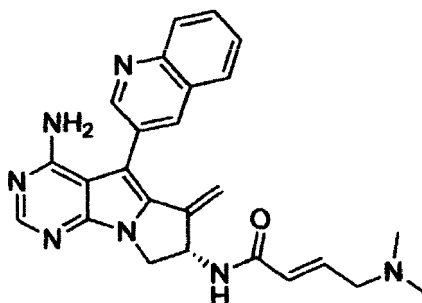
15

ESI-EM m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

20

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (compuesto 4)



25

Se añadieron sucesivamente clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (60,6 mg), HATU (139 mg), diisopropiletilamina (0,106 ml) y DMF (1,0 ml) a una suspensión de (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrimido[5,4-b]pirrolidin-4,7-diamina (100 mg) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 2 en cloruro de metileno (3,0 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a la misma temperatura. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Después de que se secara la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (114 mg) como un sólido de color amarillo claro.

30

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,23 (6H, s), 3,07 (2H, dd, $J=6,0, 1,3$ Hz), 4,01 (1H, dd, $J=11,6, 5,0$ Hz), 4,70 (1H, dd, $J=11,6, 8,2$ Hz), 5,09 (2H, sa), 5,20 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 5,43 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 5,73-5,79 (1H, m), 6,07 (1H, dt, $J=15,4, 1,3$ Hz), 6,72 (1H, sa), 6,94 (1H, dt, $J=15,4, 6,0$ Hz), 7,61-7,65 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 7,87 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,25-8,26 (2H, m), 9,05 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

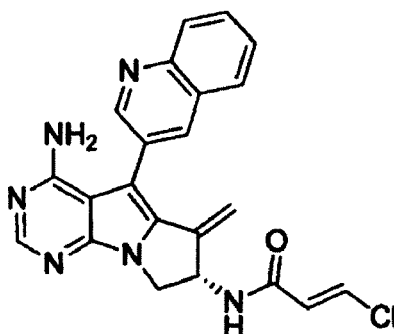
40

ESI-EM m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida (compuesto 5)

45



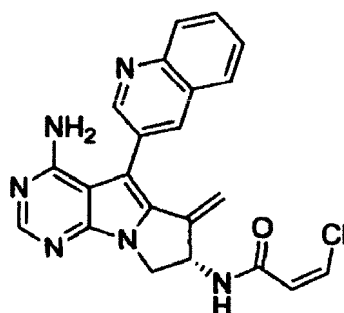
5 Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando ácido trans-3-cloroacrílico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (49,2 mg) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,04 (1H, dd, J= 11,7, 4,6 Hz), 4,69 (1H, dd, J= 11,7, 8,0 Hz), 5,03 (2H, s), 5,22 (1H, d, J= 1,7 Hz), 5,44 (1H, d, J= 1,7 Hz), 5,72-5,75 (1H, m), 6,34 (1H, d, J= 13,0 Hz), 6,89 (1H, sa), 7,41 (1H, d, J= 13,0 Hz), 7,63-7,65 (1H, m), 7,79-7,81 (1H, m), 7,87 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,16 (1H, d, J= 8,3 Hz), 8,25-8,26 (2H, m), 9,02 (1H, d, J= 2,0 Hz).

ESI-EM m/z 417, 419 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 6

(S,Z)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida (compuesto 6)



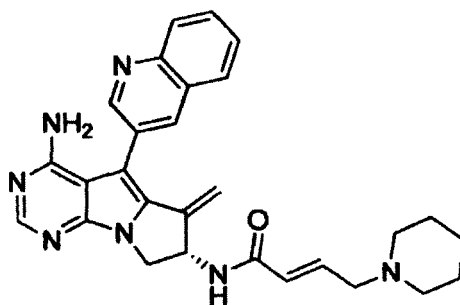
20 Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando ácido cis-3-cloroacrílico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (74,7 mg) como un sólido de color amarillo.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,07 (1H, dd, J= 11,6, 5,4 Hz), 4,82 (1H, dd, J= 11,6, 8,2 Hz), 4,96 (2H, s), 5,26 (1H, d, J= 2,0 Hz), 5,48 (1H, d, J= 2,0 Hz), 5,75-5,78 (1H, m), 6,28 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,61 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,81 (1H, d, J= 7,3 Hz), 7,64-7,67 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,90 (1H, d, J= 7,1 Hz), 8,19 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,33 (1H, s), 9,12 (1H, d, J= 2,2 Hz).

30 ESI-EM m/z 417, 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

35 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-enamida (compuesto 7)



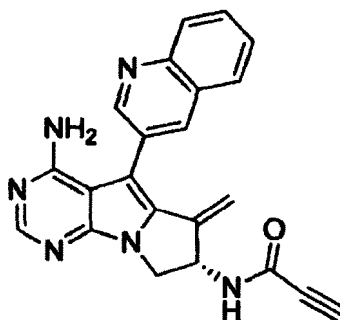
Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando clorhidrato del ácido (E)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (122 mg) como un sólido de color amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42-1,59 (5H, m), 2,14 (1H, s), 2,39 (4H, sa), 3,10 (2H, dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz), 4,01 (1H, dd, $J = 11,6, 5,0$ Hz), 4,69 (1H, dd, $J = 11,5, 8,0$ Hz), 5,10 (2H, sa), 5,20 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 5,43 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 5,73-5,79 (1H, m), 6,06 (1H, dt, $J = 15,3, 1,4$ Hz), 6,76 (1H, sa), 6,96 (1H, dt, $J = 15,3, 6,0$ Hz), 7,62-7,64 (1H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 7,87 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,24-8,25 (2H, m), 9,04 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

ESI-EM m/z 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizina-7-il)propiolamida (compuesto 8)



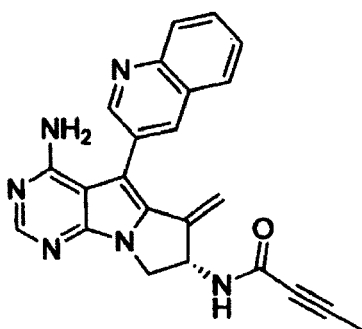
Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando ácido propiónico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (30,0 mg) como un sólido de color amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,91 (1H, s), 4,08 (1H, dd, $J = 11,7, 4,9$ Hz), 4,76 (1H, dd, $J = 11,7, 8,0$ Hz), 4,91 (2H, s), 5,24 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,49 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 5,68-5,69 (1H, m), 6,34-6,37 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 7,90 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,34 (1H, s), 9,11 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

ESI-EM m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizina-7-il)but-2-inamida (compuesto 9)



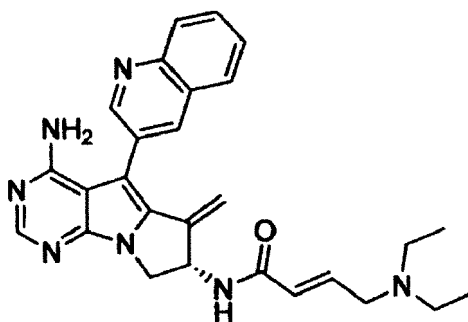
Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando ácido but-2-inoico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (98,0 mg) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,96 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J= 11,6, 5,0 Hz), 4,70 (1H, dd, J= 11,6, 8,3 Hz), 5,05 (2H, s), 5,24 (1H, d, J= 1,6 Hz), 5,45 (1H, d, J= 1,6 Hz), 5,70-5,72 (1H, m), 6,95-7,01 (1H, sa), 7,63-7,67 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,88 (1H, d, J= 8,3 Hz), 8,21 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,26-8,28 (2H, m), 9,02 (1H, d, J= 2,0 Hz).

ESI-EM m/z 395 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(dietilamino)but-2-enamida (compuesto 10)



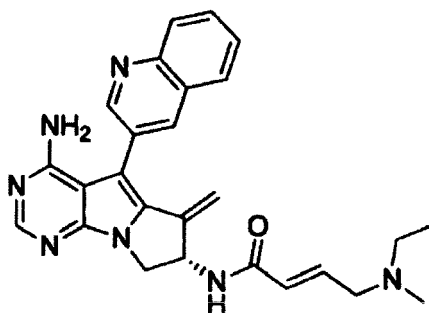
Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando clorhidrato del ácido (E)-4-(dietilamino)but-2-enoico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (38,2 mg) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,00 (6H, t, J= 7,2 Hz), 2,51 (4H, c, J= 7,2 Hz), 3,22 (2H, dd, J= 6,9, 1,5 Hz), 4,00 (1H, dd, J= 11,5, 4,9 Hz), 4,62 (1H, dd, J= 11,5, 8,2 Hz), 5,22-5,24 (3H, m), 5,40 (1H, d, J= 2,0 Hz), 5,74-5,80 (1H, m), 6,12 (1H, dt, J= 15,4, 1,5 Hz), 6,98 (1H, dt, J= 15,4, 5,9 Hz), 7,50 (1H, sa), 7,58-7,62 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,84 (1H, d, J= 7,6 Hz), 8,12-8,14 (2H, m), 8,22 (1H, d, J= 1,7 Hz), 8,99 (1H, d, J= 2,0 Hz).

ESI-EM m/z 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-enamida (compuesto 11)



Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando clorhidrato del ácido (E)-4-(etil(metil)amino)but-2-enoico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (13,5 mg) como un sólido de color amarillo.

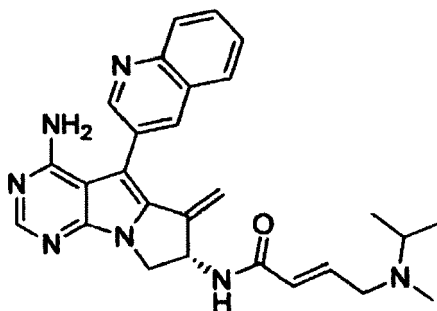
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, t, J= 7,2 Hz), 2,24 (3H, s), 2,44 (2H, c, J= 7,2 Hz), 3,15 (2H, dd, J= 6,0, 1,6 Hz), 4,03 (1H, dd, J= 11,6, 5,1 Hz), 4,73 (1H, dd, J= 11,6, 8,2 Hz), 5,01 (2H, s), 5,20 (1H, d, J= 1,7 Hz), 5,44 (1H, d, J= 1,7 Hz), 5,75-5,77 (1H, m), 6,05 (1H, dt, J= 15,4, 1,6 Hz), 6,42 (1H, d, J= 6,8 Hz), 6,96 (1H, dt, J= 15,4, 6,0 Hz), 7,62-7,66 (1H, m), 7,78-7,82 (1H, m), 7,88 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,18 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,29 (2H, s), 9,08 (1H, d, J= 2,2 Hz).

45

ESI-EM m/z 454 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

- 5 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enamida (compuesto 12)



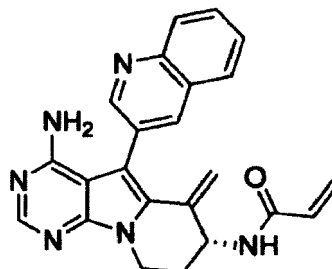
- 10 Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 4 usando clorhidrato del ácido (E)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoico en lugar del clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usado en el ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (25,8 mg) como un sólido de color amarillo.

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,00 (6H, d, J= 6,6 Hz), 2,15-2,36 (3H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,18 (2H, dd, J= 6,9, 1,5 Hz), 4,01 (1H, dd, J= 11,5, 5,0 Hz), 4,70 (1H, dd, J= 11,5, 8,0 Hz), 5,11 (2H, s), 5,21 (1H, d, J= 1,8 Hz), 5,43 (1H, d, J= 1,8 Hz), 5,73-5,79 (1H, m), 6,10 (1H, dt, J= 15,4, 1,5 Hz), 6,74 (1H, sa), 6,94 (1H, dt, J= 15,4, 5,9 Hz), 7,61-7,65 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 7,87 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,23-8,26 (2H, m), 9,05 (1H, d, J= 2,2 Hz).

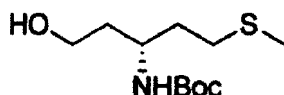
ESI-EM m/z 468 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 13

(R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-7-il)acrilamida (compuesto 13)

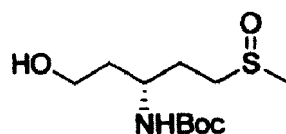


- 25 *Etapa 1: Síntesis de (1-hidroxi-5-(metiltio)pentan-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo*



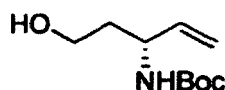
- 30 Se añadieron N-metilmorfolina (3,63 ml) y cloroformiato de etilo (3,01 ml) a una disolución de ácido (R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(metiltio)pentanoico (7,92 g) en THF (79,2 ml) a -10°C. Después de agitar a -10°C durante 15 minutos, se retiró la materia insoluble generada mediante filtración. Se añadió una disolución acuosa de borohidruro de sodio (1,55 g) (15 ml) al filtrado a -10°C, y se agitó la mezcla a -10°C durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio 0,5 N, agua, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N, y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
- 35 Luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo claro (7,18 g).
- 40

Etapa 2: Síntesis de ((3R)-1-hidroxi-5-(metilsulfinil)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo



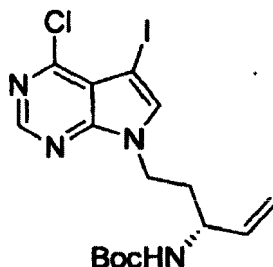
Se añadió una suspensión de peryodato de sodio (7,0 g) en agua (32 ml) a una disolución del (1-hidroxi-5-(metiltio)pentan-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (8,16 g) obtenido en la etapa 1 en metanol (98 ml) a una temperatura de 10°C o menos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró la materia insoluble generada mediante filtración, y se retiró el filtrado mediante destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en una disolución saturada de cloruro de sodio, seguido por extracción con cloroformo 3 veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título (9,38 g) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 3: Síntesis de (5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



Se añadió acetato de sodio (13,45 g) a una disolución del ((3R)-1-hidroxi-5-(metilsulfinil)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo (9,38 g) obtenido en la etapa 2 en 1,2-diclorobenceno (140 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a una temperatura interna de 166°C durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se retiró la materia insoluble mediante filtración, y se retiró 1,2-diclorobenceno mediante destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de hipoclorito de sodio, agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (2,50 g) como una sustancia oleosa de color amarillo claro.

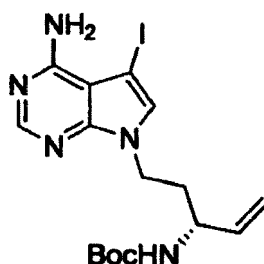
Etapa 4: Síntesis de (5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



Se añadió trifetilfosfina (3,25 g) a y se disolvió en una disolución del (5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (2,5 g) obtenido en la etapa 3 y 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,31 g) en DME (23 ml) con enfriamiento de hielo. Después de eso, se añadió gradualmente azodicarboxilato de diisopropilo (2,44 ml). Se agitó la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (3,49 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 463, 465 [M+H]⁺.

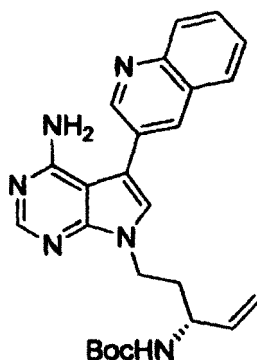
Etapa 5: Síntesis de (5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



Se añadió amoníaco acuoso al 28% (17,5 ml) a una disolución del (5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (3,49 g) obtenido en la etapa 4 en DME (17,5 ml), y se agitó la mezcla en un autoclave a una temperatura interna de 105°C durante 8 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua (70 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua, y se secó, obteniendo así el compuesto del título (3,20 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 444 [M+H]⁺.

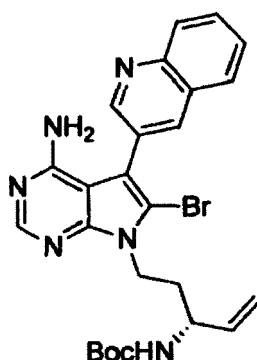
Etapa 6: Síntesis de (5-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



Se agitó una mezcla del (5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (3,2 g) obtenido en la etapa 5, ácido 3-quinolinborónico (1,37 g), carbonato de sodio (843 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (250 mg), DME (32 ml) y agua (32 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de retirar la materia insoluble mediante filtración, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (3,21 g) como un sólido de color naranja claro.

ESI-EM m/z 445 [M+H]⁺.

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

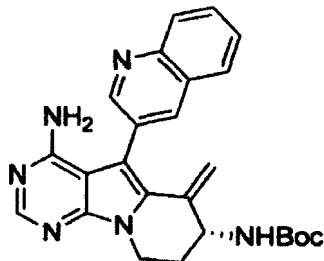


Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (1,35 g) en THF (23 ml) a una disolución del (5-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (3,21 g) obtenido en la etapa 6 en THF (26 ml) con enfriamiento de hielo durante 30 minutos. Se agitó la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

ESI-EM m/z 523, 525 [M+H]⁺.

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

5



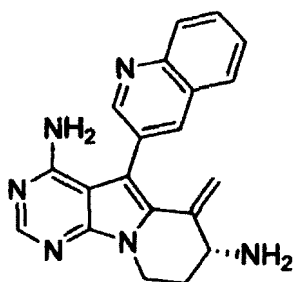
Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (0,454 ml) a una disolución del (5-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (475 mg) obtenido en la etapa 7 en THF (5 ml). Después de eso, se desgasificó la mezcla a presión reducida, seguido por purgado con nitrógeno. Después de que se añadiera tetrakis(trifenilfosfina)paladio (41,6 mg), se agitó la mezcla durante la noche mientras se calentaba a reflujo. Después de que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y concentración, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (293 mg) como un sólido de color amarillo.

15

ESI-EM m/z 443 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis de (R)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,7-diamina

20



Se añadió ácido clorhídrico 5 N (1 ml) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-7-il)carbamato de (R)-terc-butilo (290 mg) obtenido en la etapa 8 en etanol (4 ml). Después de eso, se agitó la mezcla durante 6 horas a 70°C. Después de que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se ajustó la mezcla de reacción a aproximadamente pH 10 usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (218 mg) como un sólido de color marrón claro.

25

30

ESI-EM m/z 343 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 13

35

Se añadieron diisopropiletilamina (0,129 ml) y una disolución de cloruro de acrilóilo (56,1 mg) en cloroformo (0,5 ml) a una disolución de (R)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,7-diamina (215 mg) obtenida en la etapa 9 en cloroformo (4 ml) con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Después de que se concentrara la mezcla de reacción, se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (117 mg) como un sólido de color amarillo.

40

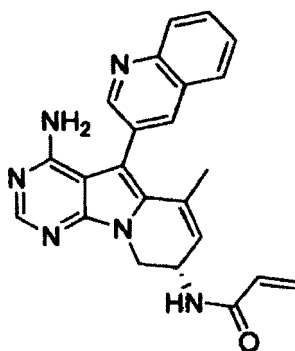
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,28-2,41 (2H, m), 4,32-4,50 (2H, m), 4,64 (2H, sa), 4,97 (1H, s), 5,07 (1H, s), 5,05-5,12 (1H, m), 5,72 (1H, dd, J= 10,2, 1,2 Hz), 5,75-5,85 (1H, m), 6,14 (1H, dd, J= 16,8, 10,2 Hz), 6,36 (1H, dd, J= 16,8, 1,2 Hz), 7,61-7,68 (1H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 7,87 (1H, d, J= 8,4 Hz), 8,18 (1H, d, J= 8,4 Hz), 8,27 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,98 (1H, d, J= 2,0 Hz).

45

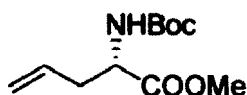
ESI-EM m/z 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

5 (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 14)

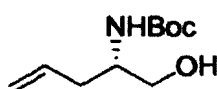


10 *Etapa 1: Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoato de (S)-metilo*



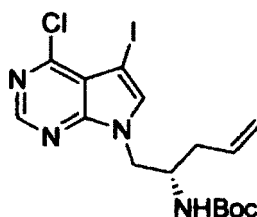
15 Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (2,1 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,128 ml) a una suspensión de ácido (S)-2-amino-4-pentenoico (1,016 g) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante durante 8 horas a la misma temperatura. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,304 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadieron 4-hidroxi-1H-benzotriazol (1,796 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,882 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante la noche a la misma temperatura. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y luego se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (2,0311 g) como una sustancia oleosa de color amarillo claro.

25 *Etapa 2: Síntesis de (1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*



30 Se añadió hidruro de litio-aluminio (668,2 mg) a una disolución del 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoato de (S)-metilo (1,983 g) obtenido en la etapa 1 en THF (50 ml) con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a la misma temperatura. Se añadieron decahidrato de sulfato de sodio (1,1375 g) y THF (10 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante la noche a la misma temperatura. Se retiró la materia insoluble mediante filtración. Después de lavar con THF y acetato de etilo, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (1,2601 g) como una sustancia oleosa de color amarillo claro.

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

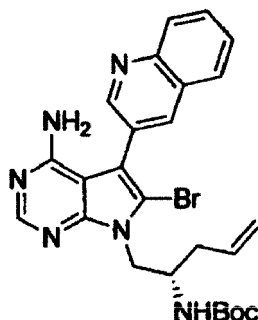


40 Se realizó la misma síntesis que en la etapa 4 del ejemplo 13 usando el (1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenido en la etapa 2 en lugar del (5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa

4 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (2,7679 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 463, 465 [M+H]⁺.

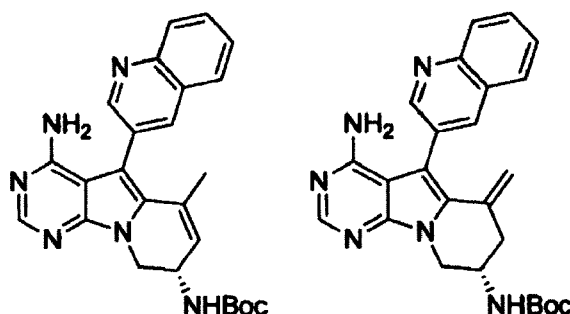
- 5 Etapa 4: Síntesis de (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo



- 10 Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 5 a 7 del ejemplo 13 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenido en la etapa 3 en lugar del (5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 5 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (2,669 g) como un sólido de color marrón claro.

- 15 ESI-EM m/z 523, 525 [M+H]⁺.

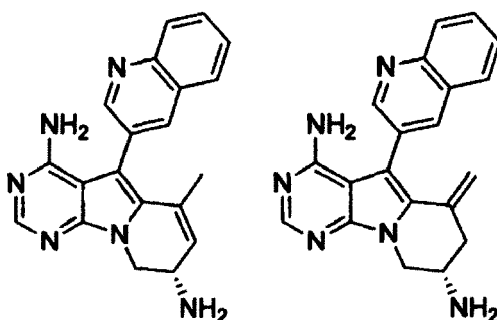
Etapa 5: Síntesis de (4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo y (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo



- 20 Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (5,1 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (235,4 mg) a una disolución del (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (2,669 g) obtenido en la etapa 4 en THF (50 ml), y se desgasificó la mezcla a presión reducida, seguido por purgado con nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche mientras se calentaba a reflujo. Después de que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y concentración, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así una mezcla del compuesto del título (2,427 g) como un sólido de color amarillo.

ESI-EM m/z 443 [M+H]⁺.

- 35 *Etapa 6: Síntesis de (S)-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina y (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina*



Se añadió ácido clorhídrico 5 N (5,1 ml) a una disolución de una mezcla (2,427 g) del (4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo y (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenida en la etapa 5 en etanol (20 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 60°C. Después de que se añadiera un ácido clorhídrico 5 N adicional (5,1 ml), se agitó la mezcla durante 10 horas mientras se calentaba a reflujo. Después de que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua, y se lavó con cloroformo. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (10 ml) a la fase acuosa, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así una mezcla del compuesto del título (1,4098 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 343 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 14

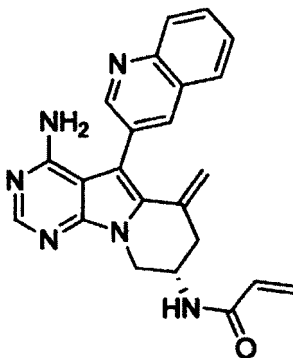
Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0,8452 ml) y una disolución de cloruro de acrililo (0,35 ml) en acetonitrilo (3,5 ml) a una disolución de una mezcla (1,407 g) de (S)-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina y (S)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina obtenida en la etapa 6 en acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla durante 45 minutos a la misma temperatura. Después de que se diluyera la mezcla de reacción con agua, se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Después de que se secase la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (897,1 mg) como un sólido de color amarillo claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,51 (3H, s), 4,17 (1H, dd, J= 13,2, 5,1 Hz), 4,25 (1H, dd, J= 13,2, 5,1 Hz), 4,73-4,83 (1H, m), 5,61 (1H, dd, J= 9,8, 2,7 Hz), 5,65-6,00 (2H, sa), 5,81 (1H, dd, J= 6,1, 1,2 Hz), 6,14 (1H, dd, J= 17,1, 2,4 Hz), 6,24 (1H, dd, J= 17,1, 9,8 Hz), 7,67 (1H, ddd, J= 8,1, 7,1, 1,0 Hz), 7,81 (1H, ddd, J= 8,3, 7,1, 1,5 Hz), 8,05 (1H, d, J= 8,1 Hz), 8,09 (1H, d, J= 8,3 Hz), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, sa), 8,46 (1H, d, J= 7,3 Hz), 8,94 (1H, s).

ESI-EM m/z 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 15)



Se purificó la fracción mixta obtenida mediante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice en la etapa 7 del ejemplo 14 mediante HPLC preparativa de fase inversa, obteniendo así el compuesto del título (32,2 mg)

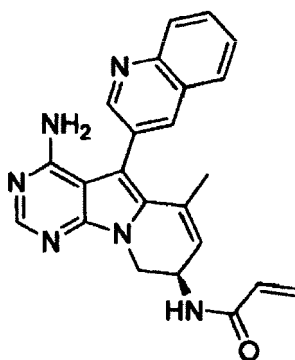
como un sólido de color amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,56-2,70 (1H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 4,19 (1H, dd, $J= 14,1, 8,3$ Hz), 4,25-4,36 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J= 13,7$ Hz), 5,62 (1H, dd, $J= 10,0, 2,2$ Hz), 5,80 (1H, dt, $J= 12,2, 4,6$ Hz), 6,00-6,20 (3H, m), 6,20-6,31 (2H, m), 7,65 (1H, t, $J= 8,1$ Hz), 7,80 (1H, t, 8,3 Hz), 8,05 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 8,08 (1H, d, $J= 8,3$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,28-8,39 (2H, m), 8,87 (1H, d, $J= 2,2$ Hz).

ESI-EM m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

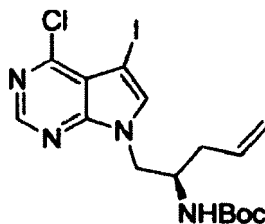
10 Ejemplo 16

(R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 16)



15

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



20 Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 1 a 3 del ejemplo 14 usando ácido (R)-2-amino-4-pentenoico en lugar del ácido (S)-2-amino-4-pentenoico usado en la etapa 1 del ejemplo 14, obteniendo así el compuesto del título (1,4217 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 463, 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Etapas 2: Síntesis del compuesto 16

30 Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 4 a 7 del ejemplo 14 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la etapa 1, obteniendo así el compuesto del título (21,0 mg) como un sólido de color amarillo claro.

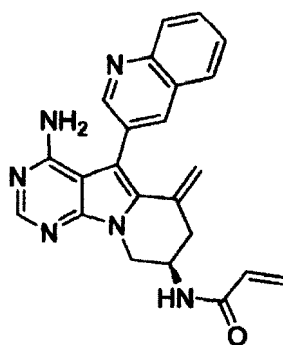
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,51 (3H, s), 4,17 (1H, dd, $J= 13,2, 5,1$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J= 13,2, 5,1$ Hz), 4,73-4,83 (1H, m), 5,61 (1H, dd, $J= 9,8, 2,7$ Hz), 5,65-6,00 (2H, sa), 5,81 (1H, dd, $J= 6,1, 1,2$ Hz), 6,14 (1H, dd, $J= 17,1, 2,4$ Hz), 6,24 (1H, dd, $J= 17,1, 9,8$ Hz), 7,67 (1H, t, $J= 7,1$ Hz), 7,81 (1H, t, $J= 7,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J= 8,1$ Hz), 8,09 (1H, d, $J= 8,6$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, sa), 8,46 (1H, d, $J= 7,1$ Hz), 8,94 (1H, s).

35

ESI-EM m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Ejemplo 17

(R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 17)



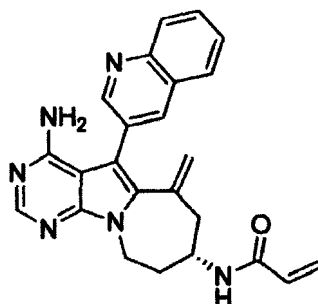
Se purificó la fracción mixta obtenida mediante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice en el ejemplo 16 en el mismo método que en el ejemplo 15, obteniendo así el compuesto del título (8,4 mg) como un sólido de color amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,57-2,70 (1H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 4,19 (1H, dd, $J=13,2, 8,3$ Hz), 4,25-4,36 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 5,62 (1H, dd, $J=10,0, 2,2$ Hz), 5,80 (1H, dt, $J=12,2, 4,6$ Hz), 6,00-6,20 (3H, m), 6,20-6,31 (2H, m), 7,65 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,79 (1H, ddd, $J=8,3, 7,1, 1,5$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,87 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

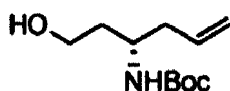
ESI-EM m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida (compuesto 18)



Etapas 1: Síntesis de (1-hidroxihex-5-en-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



Se añadió N-metilmorfolina (2,1 g) a una disolución de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-5-enoico (4,0 g) en THF (40 ml), y se añadió gradualmente cloruro de etilo (1,75 ml) a -10°C . Después de eso, se agitó la mezcla durante 20 minutos a la misma temperatura, y se filtró la materia insoluble generada a través de Celite. Se añadió gradualmente una disolución de tetrahidroborato de sodio (904 mg) en agua (8 ml) al filtrado resultante a -10°C . Después de que se agitará la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la extracción con acetato de etilo, se realizó el lavado usando una disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio 0,5 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y una disolución saturada de cloruro de sodio en este orden. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtró, seguido por concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (3,54 g) como una sustancia oleosa.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 18

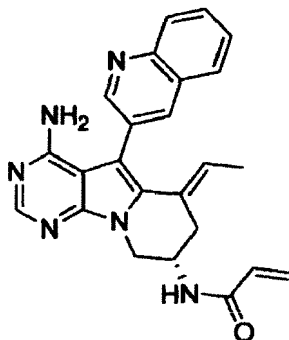
Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 4 a 10 del ejemplo 13 usando el (1-hidroxihex-5-en-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenido en la etapa 1 en lugar del (5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 4 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (147 mg) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,68-1,82 (1H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,42-2,53 (1H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 3,86-4,16 (2H, m), 4,64-4,78 (1H, m), 4,84 (1H, d, J= 1,7 Hz), 5,26 (1H, s), 5,60 (1H, dd, J= 10,0, 2,4 Hz), 6,00 (2H, sa), 6,11 (1H, dd, J= 17,1, 2,4 Hz), 6,27 (1H, dd, J= 17,1, 10,0 Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 7,73-7,77 (1H, m), 7,99-8,04 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,22 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,30 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,78 (1H, d, J= 2,0 Hz).

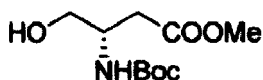
5 ESI-EM m/z 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

10 (S,E)-N-(4-amino-6-etiliden-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 19)

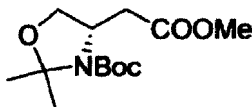


15 *Etapa 1: Síntesis de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-butanoato de (S)-metilo*



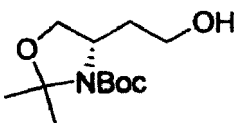
20 Se añadieron N-metilmorfolina (9,78 ml) y cloroformiato de etilo (8,09 ml) a una disolución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico (20,0 g) en THF (200 ml) con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora con enfriamiento de hielo. Se retiró la materia insoluble generada mediante filtración. Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (4,14 g) en agua (41,4 ml) al filtrado con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla durante 30 minutos con enfriamiento de hielo. Se añadieron una disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio 0,5 N y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título (10,82 g).

25 *Etapa 2: Síntesis de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo*



30 Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (28,52 ml) y complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (0,294 ml) a una disolución del 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-butanoato de (S)-metilo (10,82 g) obtenido en la etapa 1 en acetona (108,2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 4 horas a la misma temperatura. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró, seguido por concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (8,72 g).

35 *Etapa 3: Síntesis de 4-(2-hidroxi-2-oxoetil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo*

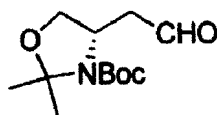


40 Se añadió una disolución de tolueno-hidruro de diisobutilamonio 1 M (65,7 ml) a una disolución del 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (8,71 g) obtenido en la etapa 2 en cloruro de metileno (87,1 ml) con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla durante 2 horas con enfriamiento de hielo. Se añadieron una

disolución acuosa de tartrato de potasio-sodio al 5% y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró, seguido por concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (5,94 g).

5

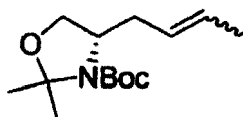
Etapa 4: Síntesis de 2,2-dimetil-4-(2-oxoetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo



Se añadieron trietilamina (16,9 ml) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (12,56 g) a una disolución del 4-(2-hidroxiethyl)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (5,94 g) obtenido en la etapa 3 en DMSO (59,4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró, seguido por concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (6,06 g).

15

Etapa 5: Síntesis de 4-(but-2-en-1-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo



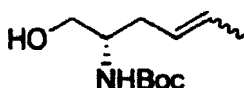
20

Se añadió una disolución de hexano-n-butil-litio 2,69 M (7,0 ml) a una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (5,60 g) en THF (25,2 ml) con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla durante 30 minutos con enfriamiento de hielo. Se añadió una disolución del 2,2-dimetil-4-(2-oxoetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (3,06 g) obtenido en la etapa 4 en THF (3,06 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, y se agitó la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente. Se añadió hexano a la mezcla de reacción, y se retiró la materia insoluble mediante filtración, seguido por lavado con THF-hexano= 2/1. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (1,81 g).

25

30

Etapa 6: Síntesis de (1-hidroxihex-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo



Se añadió una disolución de dioxano-cloruro de hidrógeno 4 N (18,1 ml) al 4-(but-2-en-1-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,81 g) obtenido en la etapa 5 a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 70°C. Se enfrió la mezcla de reacción, y luego se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (18,1 ml), y se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (18,1 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,53 g) a la misma a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a la misma temperatura. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró, seguido por concentración. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (1,57 g).

35

40

Etapa 7: Síntesis del compuesto 19

Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 4 a 10 del ejemplo 13 usando el (1-hidroxihex-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenido en la etapa 6 en lugar del (5-hidroxipent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 4 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (327 mg).

50

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,47 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,64-2,70 (1H, m), 2,81-2,85 (1H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 4,32-4,43 (2H, m), 5,41-5,46 (1H, m), 5,60-5,63 (1H, m), 5,82 (2H, sa), 6,11-6,16 (1H, m), 6,21-6,31 (1H, m), 8,05 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,35-8,39 (2H, m), 8,87-8,92 (1H, m).

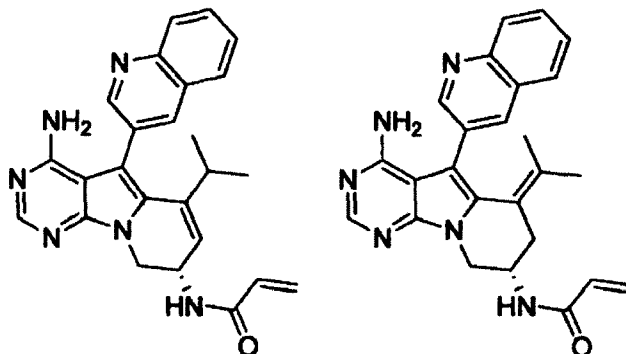
ESI-EM m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Ejemplo 20

Mezcla de (S)-N-(4-amino-6-isopropil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 20A) y (S)-N-(4-amino-6-(propan-2-iliden)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 20B)

5



Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 19 usando yoduro de isopropiltrifenilfosfonio en lugar del bromuro de etiltrifenilfosfonio usado en la etapa 5 del ejemplo 19, obteniendo así una mezcla (18,9 mg) del compuesto del título.

10

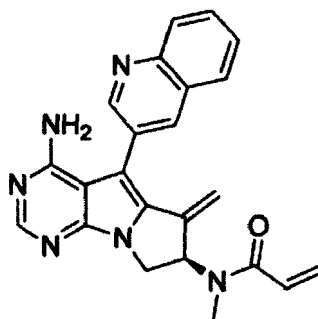
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0,85-4,71 (11H, m), 5,63-5,68 (1H, m), 5,88 (1H, sa), 6,03 (1H, sa), 6,12-6,19 (1H, m), 6,24-6,31 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,96-7,99 (1H, m), 8,01-8,05 (1H, m), 8,16 (1H, d, J= 3,4 Hz), 8,24-8,28 (1H, m), 8,39-8,44 (1H, m), 8,90 (1H, d, J= 2,0 Hz).

15 ESI-EM m/z 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

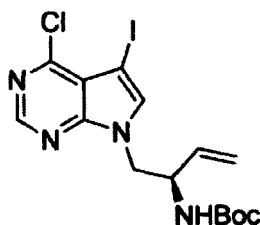
(R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 21)

20



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

25



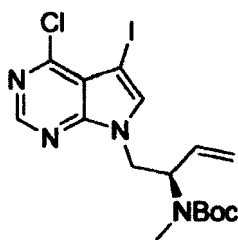
Se realizó la misma síntesis que en la etapa 1 del ejemplo 1 usando (1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo en lugar del (1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo usado en la etapa 1 del ejemplo 1, obteniendo así el compuesto del título (1,083 g) como un sólido de color amarillo claro.

30

ESI-EM m/z 448, 450 [M+H]⁺.

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

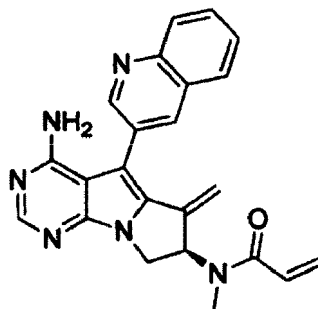
35



5 Se añadieron yoduro de metilo (1,58 ml) e hidruro de sodio (224 mg) dispersados en parafina líquida a una disolución del (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (2,28 g) obtenido en la etapa 1 en DMF (11,4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se vertió la mezcla resultante en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica resultante con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; después de eso, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo así el compuesto del título (2,41 g) como un sólido de color amarillo claro.

10 ESI-EM m/z 462, 464 [M+H]⁺.

15 *Etapas 3: Síntesis del compuesto 21*



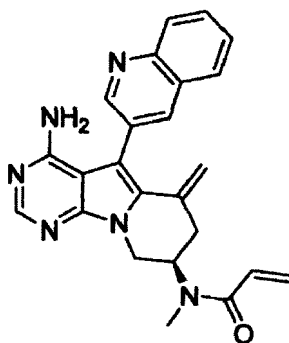
20 Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 5 a 10 del ejemplo 13 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la etapa 2 en lugar del (5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 5 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (256 mg) como un sólido de color amarillo claro.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,75 y 2,94 (total 3H, cada s), 4,06-4,20 (1H, m), 4,46-4,72 (1H, m), 4,81-4,89 (1H, m), 5,26-5,35 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 5,98-6,37 (4H, m), 6,77-7,01 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,03-8,10 (2H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,41-8,45 (1H, m), 8,96-9,01 (1H, m).

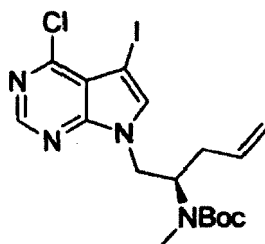
ESI-EM m/z 397 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 22

(R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirrido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 22)



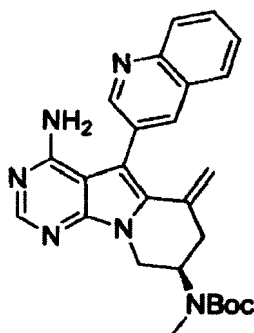
35 *Etapas 1: Síntesis de (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo*



Se realizó la misma síntesis que en la etapa 2 del ejemplo 21 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la etapa 1 de los ejemplos 16 y 17 en lugar del (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 2 del ejemplo 21, obteniendo así el compuesto del título (2,743 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 477, 479 [M+H]⁺.

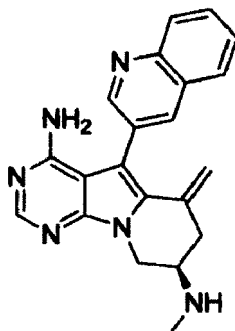
Etapa 2: Síntesis de (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo



Se realizó la misma síntesis que en las etapas 5 a 8 del ejemplo 13 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la etapa 1 en lugar del (5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 5 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (1,366 g) como un sólido de color marrón claro.

ESI-EM m/z 457 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis de (R)-N⁸-metil-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina



Se añadió ácido clorhídrico 5 N (0,5 ml) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (228 mg) obtenido en la etapa 2 en etanol (3 ml), y se agitó la mezcla durante 4 días a 50°C. Después de enfriar, se basificó la mezcla de reacción con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, seguido por extracción con cloroformo. Después de que se secase la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (197 mg) como un sólido de color marrón claro.

ESI-EM m/z 357 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 22

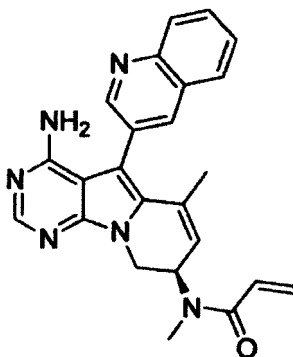
5 Se realizó la misma síntesis que en la etapa 10 del ejemplo 13 usando la (R)-N⁸-metil-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina obtenida en la etapa 3 en lugar de la ((R)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,7-diamina usada en la etapa 10 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (68,5 mg) como un sólido de color amarillo claro.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,53-2,68 (1H, m), 2,88-3,11 (4H, m), 4,04-4,20 (1H, m), 4,34-4,96 (4H, m), 5,58-6,21 (4H, m), 6,72-7,01 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,02-8,10 (2H, m), 8,15 (1H, sa), 8,37-8,44 (1H, m), 8,86-8,90 (1H, m).

ESI-EM m/z 411 [M+H]⁺.

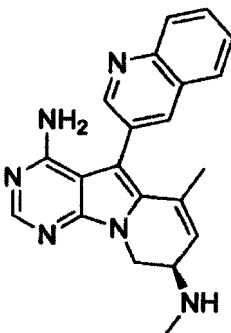
15 Ejemplo 23

(R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 23)



20

Etapa 1: Síntesis de (R)-N⁸,6-dimetil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina



25 Se añadió ácido clorhídrico 5 N (1 ml) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (228 mg) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 22 en etanol (4 ml), y se agitó la mezcla durante 24 horas mientras se calentaba a reflujo. Después de enfriar, se basificó la mezcla de reacción con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, seguido por extracción con cloroformo. Después de que se secura la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (190,8 mg) como un sólido de color marrón claro.

30

ESI-EM m/z 357 [M+H]⁺.

35

Etapa 2: Síntesis del compuesto 23

40 Se realizó la misma síntesis que en la etapa 10 del ejemplo 13 usando la (R)-N⁸,6-dimetil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina obtenida en la etapa 1 en lugar de la ((R)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,7-diamina usada en la etapa 10 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (150,9 mg) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,52 (3H, s), 2,74 y 2,88 (total 3H, cada sa), 4,14-4,42 (2H, m), 5,21-5,98 (5H, m), 6,09-6,22

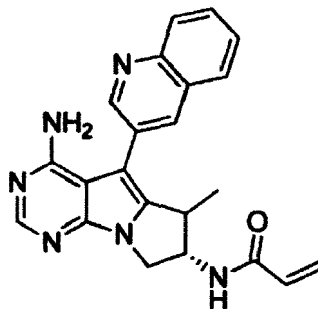
(1H, m), 6,71-7,03 (1H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 8,02-8,07 (1H, m), 8,08-8,12 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,43-8,49 (1H, m), 8,89-8,96 (1H, m).

ESI-EM m/z 411 [M+H]⁺.

5

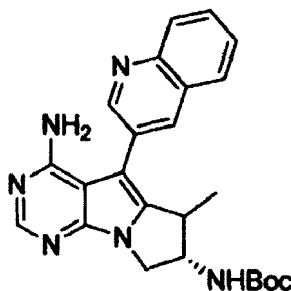
Ejemplo 24

N-((7S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 24)



10

Etapa 1: Síntesis de ((7S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)carbamato de terc-butilo



15

Se añadió carbono-paladio al 10% (50% de humedad, 15,0 mg) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (15,0 mg) obtenido en la etapa 5 del ejemplo 1 en acetato de etilo (2 ml)-etanol (1 ml), y se agitó la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de capa fina preparativa (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (10,0 mg).

20

ESI-EM m/z 357 [M+H]⁺.

25

Etapa 2: Síntesis del compuesto 24

Se realizó la misma síntesis que en las etapas 9 y 10 del ejemplo 13 usando el ((7S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 en lugar del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirrido[5,4-b]indolizin-7-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 9 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (3,10 mg) como un sólido incoloro.

30

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (2,7H, d, J= 7,6 Hz), 1,08 (0,3H, d, J= 7,6 Hz), 3,43-4,02 (2H, m), 4,34-4,62 (1H, m), 5,08-5,19 (1H, m), 5,59-5,68 (1H, m), 5,99-6,17 (3H, m), 6,18-6,33 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J= 7,6, 7,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J= 7,6, 7,6 Hz), 7,99-8,07 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,29-8,36 (1H, m), 8,53-8,76 (1H, m), 8,98 (1H, d, J= 2,2 Hz).

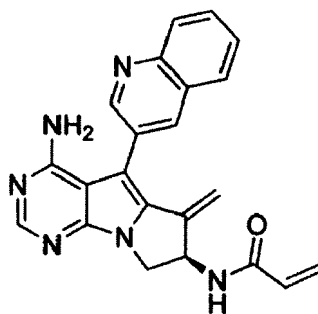
35

ESI-EM m/z 385 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

40

(R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida (compuesto 25)



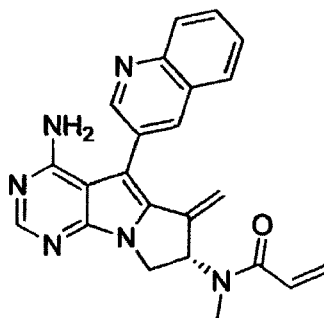
Se realizó la misma síntesis que en las etapas de 2 a 6 del ejemplo 1 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 21 en lugar del (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo usado en la etapa 2 del ejemplo 1, obteniendo así el compuesto del título (44,6 mg) como un sólido de color amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 3,88-3,93 (1H, m), 4,57-4,63 (1H, m), 5,03 (1H, d, J= 2,4 Hz), 5,24 (1H, d, J= 2,4 Hz), 5,55-5,62 (1H, m), 5,68 (1H, dd, J= 10,0, 2,4 Hz), 6,12-6,38 (4H, m), 7,65 (1H, dd, J= 7,8, 7,8 Hz), 7,77-7,83 (1H, m), 8,04-8,11 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 2,2 Hz), 8,82 (1H, d, J= 7,8 Hz), 8,98 (1H, d, J= 2,2 Hz).

ESI-EM m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizina-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 26)



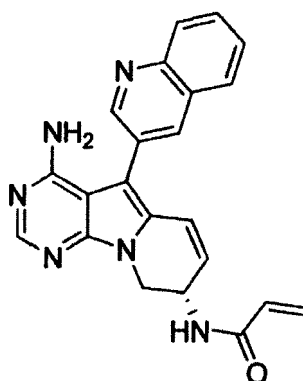
Se realizó la misma síntesis que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 21 usando el (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 en lugar del (1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo usado en la etapa 2 del ejemplo 21, obteniendo así el compuesto del título (143 mg) como un sólido de color amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,75 y 2,94 (total 3H, cada s), 4,06-4,20 (1H, m), 4,46-4,72 (1H, m), 4,81-4,89 (1H, m), 5,26-5,35 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 5,98-6,37 (4H, m), 6,77-7,01 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,03-8,10 (2H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,41-8,45 (1H, m), 8,96-9,01 (1H, m).

ESI-EM m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

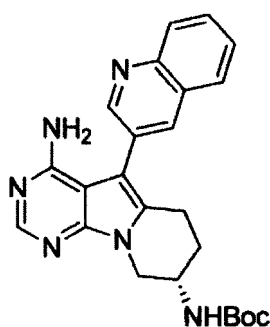
Ejemplo 27

(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizina-8-il)acrilamida (compuesto 27)



Etapa 1: Síntesis de (4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo

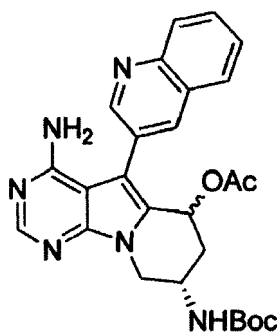
5



Se añadió una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en tetrahidrofurano (141,3 ml) a una disolución del (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (6,0 g) obtenido en la etapa 4 del ejemplo 1 en tetrahidrofurano (42 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gradualmente una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (84,8 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se desgasificó a presión reducida. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,70 g), y se agitó la mezcla a 66°C durante 12 horas. Después de que se enfriara la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio al 20% (60 ml). Se añadió entonces gel de sílice SH (6,0 g) a la fase orgánica, y se agitó la mezcla a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas, y luego se filtró. Se añadió gel de sílice SH (producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.) (6,0 g) al filtrado de nuevo, y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 14 horas, y luego se filtró. Se retiró el disolvente del filtrado mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (4,46 g; rendimiento= 88%) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 431 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de acetato de (8S)-4-amino-8-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-6-ilo

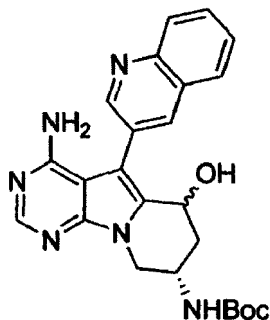


Se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (37 mg) y diacetato de yodobenceno (241 mg) a una disolución del (4-amino-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo (215 mg) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml) con enfriamiento de hielo. Se agitó la mezcla durante

2 horas con enfriamiento de hielo y durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración a presión reducida, se basificó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración. Luego se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (216 mg) como un sólido de color marrón claro.

ESI-EM m/z 489 (M+H)⁺.

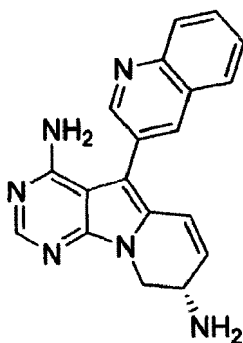
10 *Etapa 3: Síntesis de ((8S)-4-amino-6-hidroxi-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de terc-butilo*



15 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1 ml) a una disolución del acetato de ((8S)-4-amino-8-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-6-ilo (215 mg) obtenido en la etapa 2 en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo con cloroformo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración. Luego, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (166,7 mg) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 447 [M+H]⁺.

25 *Etapa 4: Síntesis de (S)-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina*



30 Se agitó una mezcla del ((8S)-4-amino-6-hidroxi-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de terc-butilo (44,6 mg) obtenido en la etapa 3, monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (95 mg) y tolueno (3 ml) durante 4 horas a 100°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se retiró el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (39 mg) como una sustancia oleosa de color marrón claro.

ESI-EM m/z 329 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 27

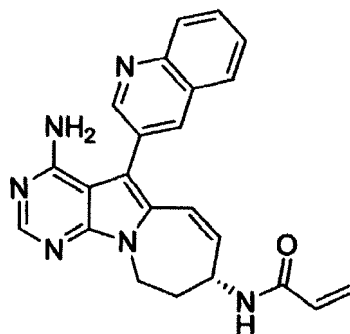
40 Se realizó la misma síntesis que en la etapa 10 del ejemplo 13 usando la (S)-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina obtenida en la etapa 4 en lugar de la (R)-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,7-diamina usada en la etapa 10 del ejemplo 13, obteniendo así el compuesto del título (44,1 mg) como un sólido de color amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 4,19-4,30 (2H, m), 4,86-4,94 (1H, m), 5,63 (1H, dd, $J=9,8, 2,7$ Hz), 6,08-6,32 (5H, m), 6,70 (1H, dd, $J=9,8, 1,1$ Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 8,04-8,09 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,55 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 8,91 (1H, d, $J=2,4$ Hz).

5 ESI-EM m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

10 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-9,10-dihidro-8H-pirrido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida (compuesto 28)



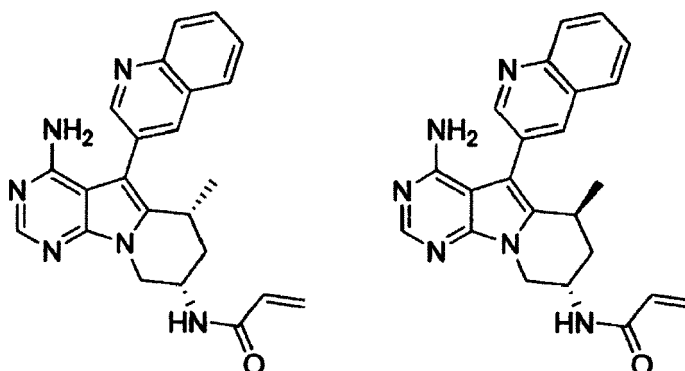
15 Se realizó la misma síntesis que en el ejemplo 27 usando el (5-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-1-en-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la etapa 7 del ejemplo 13 en lugar del (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)but-3-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo usado en la etapa 1 del ejemplo 27, obteniendo así el compuesto del título (101,8 mg) como un sólido de color amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,01-2,12 (1H, m), 2,23-2,33 (1H, m), 4,28-4,38 (1H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 4,84-4,92 (1H, m), 5,62 (1H, dd, $J=10,0, 2,4$ Hz), 5,68 (1H, dd, $J=12,6, 3,8$ Hz), 6,08-6,31 (5H, m), 7,63-7,69 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,03-8,10 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,31 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 8,84 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

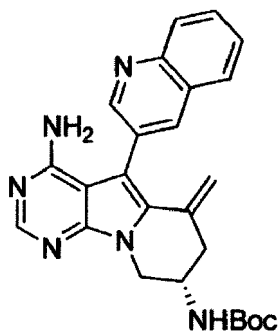
ESI-EM m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29

25 N-((6R*,8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 29A)
y N-((6S*,8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida (compuesto 29B)



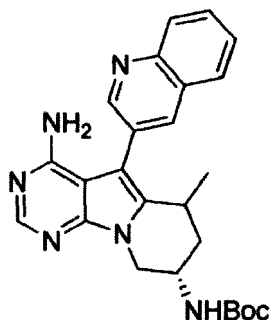
30 *Etapa 1: Síntesis de (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo*



Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) una mezcla del (4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo y (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo obtenida mediante la misma síntesis que en la etapa 5 del ejemplo 14 usando el (1-(4-amino-6-bromo-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,263 g) obtenido en la etapa 4 del ejemplo 14, obteniendo así el compuesto del título (0,805 g) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 443 [M+H]⁺.

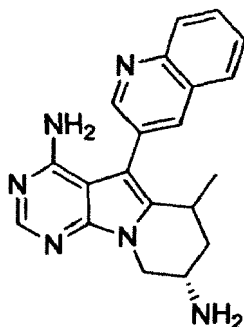
Etapla 2: Síntesis de ((8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió carbono-paladio al 10% (50% de humedad, 100,6 mg) a una disolución del (4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100,0 mg) obtenido en la etapa 1 en metanol (10 ml), y se agitó la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo así el compuesto del título (122,1 mg).

ESI-EM m/z 445 [M+H]⁺.

Etapla 3: Síntesis de ((8S)-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina

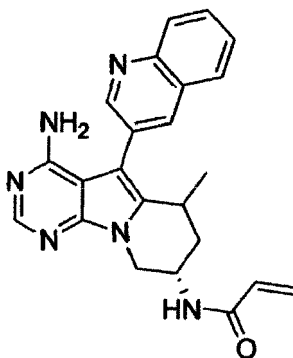


Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución del ((8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)carbamato de terc-butilo (122,1 mg) obtenido en la etapa 2 en cloroformo (3 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en metanol. Después de desalar con una columna de extracción de fase sólida básica (VARIAN BondElut), se concentró la mezcla a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título

(58,9 mg) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 345 [M+H]⁺.

5 *Etapa 4: Síntesis de N-((8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirrimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida*



10 Se realizó la misma síntesis que en la etapa 7 del ejemplo 14 usando la (8S)-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirrimido[5,4-b]indolizin-4,8-diamina (58,9 mg) obtenida en la etapa 3, obteniendo así el compuesto del título (30,3 mg) como un sólido de color amarillo claro.

ESI-EM m/z 399 [M+H]⁺.

15 *Etapa 5: Síntesis del compuesto 29A y el compuesto 29B*

20 Se separó una mezcla de diastereoisómeros que contenía el isómero (6R*,8S) y el isómero (6S*,8S) obtenida en la etapa 4 mediante una cromatografía en columna quiral preparativa (columna: CHIRALCEL OZ-H (20 mm x 250 mm x 5 μm), fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente de desarrollo: hexano/etanol/trietilamina=60/40/0,01), obteniendo así el compuesto 29A y el compuesto 29B como una primera fracción (15,8 mg) y una segunda fracción (6,1 mg), respectivamente, como sólidos incoloros.

Compuesto 29A

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J= 6,6 Hz), 1,68 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 3,49-3,63 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J= 11,7, 10,2 Hz), 4,56-4,69 (1H, m), 4,76 (1H, dd, J= 12,2, 5,1 Hz), 4,81 (2H, sa), 5,70 (1H, dd, J= 10,5, 1,2 Hz), 6,17 (1H, dd, J= 16,6, 10,2 Hz), 6,15-6,25 (1H, m), 6,36 (1H, dd, J= 17,1, 1,2 Hz), 7,64 (1H, t, J= 7,6 Hz), 7,75-7,82 (1H, m), 7,88 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,18 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,21-8,29 (2H, m), 9,05 (1H, d, J= 2,0 Hz).

30 ESI-EM m/z 399 [M+H]⁺.

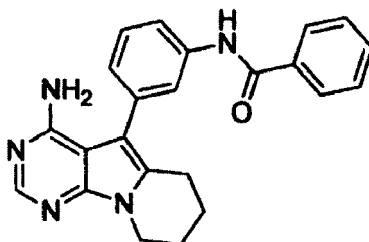
Compuesto 29B

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J= 6,8 Hz), 1,83-2,08 (1H, m), 2,18-2,31 (1H, m), 3,46-3,59 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J= 12,4, 7,6 Hz), 4,59 (1H, dd, J= 12,4, 4,6 Hz), 4,73-4,93 (3H, m), 5,70 (1H, d, J= 10,5 Hz), 6,18 (1H, dd, J= 16,8, 10,2 Hz), 6,26-6,42 (2H, m), 7,63 (1H, t, J= 7,6 Hz), 7,78 (1H, t, J= 8,3 Hz), 7,88 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,20-8,27 (2H, m), 9,02 (1H, d, J= 1,7 Hz).

40 ESI-EM m/z 399 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 1

N-(3-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidropirrimido[5,4-b]indolizin-5-il)fenil)benzamida (compuesto comparativo 1)



45

Se sintetizó el compuesto según el método divulgado en el documento de publicación internacional n.º WO2006/102079.

ESI-EM m/z 384 [M+H]⁺.

Ejemplos de prueba

Se evaluaron los compuestos de la presente invención usando los métodos de prueba a continuación.

Ejemplo de prueba 1: Medición de la acción inhibitoria contra diversas actividades cinasa de EGFR (in vitro)

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

Se midieron las actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención contra la actividad cinasa de EGFR (T790M/L858R).

Entre los materiales de la medición de la actividad inhibitoria, se obtuvieron el péptido sustrato y la proteína cinasa tal como sigue. Se sintetizó un péptido con extremo N-terminal biotinilado (biotina-EEPLYWSFPAKKK) con referencia al FL-péptido 22, un reactivo para la serie LabChip® de PerkinElmer, Inc. Para la proteína cinasa, se adquirió una proteína EGFR humana recombinante purificada (T790M/L858R) de Carna Biosciences, Inc.

La medición de la actividad inhibitoria se realizó tal como sigue. Los compuestos de la presente invención se disolvieron individualmente en dimetilsulfóxido (DMSO), y se prepararon diluciones en serie de estos compuestos usando DMSO. Posteriormente, se mezcló una disolución que contenía el péptido sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), cloruro de manganeso (concentración final: 10 mM) y ATP (concentración final: 1 µM) en una disolución tampón para la reacción de cinasa (Carna Biosciences, Inc.) con las diluciones de los compuestos (concentración final de DMSO tras la reacción de cinasa: 2,5%) o DMSO (concentración final: 2,5%). Se añadió adicionalmente a ello proteína EGFR (T790M/L858R), y se incubaron las mezclas a 25°C durante 120 minutos para llevar a cabo una reacción de cinasa. Se añadió EDTA a ello hasta una concentración final de 24 mM para terminar así la reacción. Se añadió una disolución de detección de tirosina fosforilada que contenía anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con europio (Eu) PT66 (PerkinElmer, Inc.) y SureLight APC-SA (PerkinElmer, Inc.) a las mezclas de reacción, y se permitió que las mezclas reposaran a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Para el fondo, se incubó una muestra a la que se le añadió EDTA antes de la adición de proteína EGFR (T790M/L858R) a 25°C durante 120 minutos, usando DMSO en lugar de la disolución en DMSO del compuesto. También se añadió la disolución de detección a esta muestra, y se permitió que la mezcla reposara durante 2 horas o más. Finalmente, para todas las muestras de prueba, se midió la cantidad de fluorescencia en el momento de la irradiación de luz de excitación a una longitud de onda de 337 nm a longitudes de onda dobles de 620 nm y 665 nm mediante PHERAstar FS (BMG LABTECH), y se obtuvieron como datos la razón de las cantidades de fluorescencia a las dos longitudes de onda.

En el análisis de los datos medidos, la razón de las cantidades de fluorescencia de la muestra en la que se llevó a cabo la reacción de cinasa con la adición de DMSO a una concentración final del 2,5% se estableció como una tasa de inhibición de la fosforilación del 0%, y se estableció la razón de las cantidades de fluorescencia del fondo como una tasa de inhibición de la fosforilación del 100%. Basándose en las tasas anteriores, se calcularon las tasas de inhibición de la fosforilación (%) para las muestras a las que se les añadieron diversas concentraciones de las disoluciones del compuesto. Finalmente, se representaron gráficamente las tasas de inhibición de la reacción (%) obtenidas a las concentraciones respectivas para cada compuesto, y se determinó el valor de CI_{50} (nM), que es una concentración de compuesto a la que se inhibe la fosforilación mediante EGFR (T790M/L858R) en un 50%, usando software de ajuste de curvas XLfit (IDBS).

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

Se midieron las actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención contra la actividad cinasa de EGFR (d746-750/T790M).

Los materiales, el método de medición y el método de análisis de datos fueron sustancialmente iguales a los mostrados en la descripción anterior respecto a "Medición de la actividad inhibitoria de cinasa de EGFR (T790M/L858R)", excepto porque se usó una proteína EGFR humana recombinante purificada (d746-750/T790M) adquirida de Carna Biosciences, Inc. como proteína cinasa, y se realizó la medición con una concentración final de ATP de 1,5 µM. Finalmente, se determinó el valor de CI_{50} (nM) de cada compuesto con respecto a EGFR (d746-750/T790M) mediante análisis de datos.

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

Se midieron las actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención contra la actividad cinasa de EGFR (L858R).

Los materiales, el método de medición y el método de análisis de datos fueron sustancialmente iguales a los mostrados en la descripción anterior respecto a “Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R)”, excepto porque se usó una proteína EGFR humana recombinante purificada (L858R) adquirida de Carna Biosciences, Inc. como proteína cinasa, y se realizó la medición con ATP a una concentración final de 4 μ M. Finalmente, se determinó el valor de CI_{50} (nM) de cada compuesto con respecto a EGFR (L858R) mediante análisis de datos.

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

Se midieron las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención contra la actividad cinasa de EGFR (d746-750).

Los materiales, el método de medición y el método de análisis de datos fueron sustancialmente iguales a los mostrados en la descripción anterior respecto a “Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R)”, excepto porque se usó una proteína EGFR humana recombinante purificada (d746-750) adquirida de Carna Biosciences, Inc. como proteína cinasa, se realizó la medición con ATP a una concentración final de 5 μ M, y se realizó la incubación para la reacción de cinasa durante 90 minutos. Finalmente, se determinó el valor de CI_{50} (nM) de cada compuesto con respecto a EGFR (d746-750) mediante análisis de datos.

5) *Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (WT)*

Se midieron las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención contra la actividad cinasa de EGFR (WT).

Los materiales, el método de medición y el método de análisis de datos fueron sustancialmente iguales a los mostrados en la descripción anterior respecto a “Medición de la actividad inhibidora de cinasa de EGFR (T790M/L858R)”, excepto porque se usó una proteína cinasa preparada expresando un dominio citoplasmático de EGFR (WT) humano con su extremo N-terminal fusionado con una etiqueta FLAG en células Sf9 de insecto usando un sistema de expresión de baculovirus y luego purificándola con agarosa de anticuerpo anti-FLAG (Sigma-Aldrich) como proteína cinasa, la concentración final del péptido sustrato fue de 500 nM, y la concentración final de ATP fue de 4,7 μ M. Finalmente, se determinó el valor de CI_{50} (nM) de cada compuesto con respecto a EGFR (WT) mediante análisis de datos.

La tabla 1 muestra los resultados de las pruebas usando los diversos EGFR.

Se confirmó que los compuestos de la presente invención tenían fuertes actividades inhibitoras no sólo para EGFR (L858R) y EGFR (d746-750), sino también para EGFR (T790M/L858R) y EGFR (d746-750/T790M). También se confirmó que sus actividades inhibitoras para EGFR (WT) fueron menores que para las proteínas EGFR anteriores.

En cambio, se confirmó que el compuesto del ejemplo comparativo 1, que era un compuesto que tenía una estructura similar a la del compuesto de la presente invención, no tenía apenas actividad inhibidora contra estas cinasas de EGFR.

Tabla 1

Tipo de EGFR	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750/T790M)	EGFR (L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
Ejemplo					
1	<0,50	<0,15	<0,50	<0,15	0,70
2	77	30	230	78	1400
3	6,1	1,8	15	7,6	110
4	0,40	<0,50	0,63	0,45	6,0
5	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	0,78
6	0,24	<0,15	0,45	0,24	4,9
7	1,0	0,53	1,7	1,2	12
8	<0,50	<0,15	<0,50	<0,15	1,0
9	2,1	0,45	5,9	2,3	52
10	1,5	0,61	2,6	1,8	22
11	0,76	0,32	1,4	0,88	12
12	0,66	0,29	1,2	0,75	11
13	2,1	1,1	2,8	2,1	24
14	0,24	<0,50	0,32	0,19	2,9

15	1,6	1,2	1,3	1,4	7,9
16	11	3,0	39	15	480
17	23	11	50	39	580
18	4,7	1,3	12	4,5	68
19	0,26	0,28	0,27	0,42	2,2
20	3,7	2,4	4,1	2,9	28
21	0,60	0,34	1,1	0,72	7,8
22	0,35	0,23	0,37	0,33	5,5
23	0,44	0,30	0,63	0,29	7,3
24	0,83	0,31	1,1	0,85	8,6
25	36	11	100	59	
26	1,0	0,31	1,7	1,1	
27	0,34	0,25	0,35	0,38	
28	0,30	<0,50	0,49	0,27	
29	14	8,4	19	21	29
Ejemplo comparativo 1	>5000	>5000	>5000	1500	>5000

Ejemplo de prueba 2: Prueba para la actividad de inhibición del crecimiento contra líneas celulares que expresan EGFR de tipo natural y mutado (*in vitro*)

5 (1) Se suspendió cada una de una estirpe celular de carcinoma microcítico de pulmón humano NCI-H1975 que expresaba EGFR (T790M/L858R), (2) una estirpe celular de carcinoma broncopulmonar no microcítico humano HCC827 que expresaba EGFR (d746-750) y (3) una estirpe celular de cáncer epitelioide humano A431 que expresaba EGFR (WT) en medio de crecimiento completo recomendado por la ATCC. Se sembraron suspensiones celulares en cada pocillo de una microplaca plana de 384 pocillos o una placa plana de 96 pocillos, y se cultivaron en un incubador que contenía el 5% de gas dióxido de carbono a 37°C durante un día. Cada compuesto de la presente invención se disolvió en DMSO, y se prepararon diluciones en serie del compuesto de prueba usando DMSO (hasta una concentración 500 veces la concentración final). La disolución en DMSO del compuesto de prueba o DMSO se diluyó con medio de crecimiento completo, y se añadió la disolución resultante a cada pocillo de la placa de cultivo celular de modo que la concentración final de DMSO fue del 0,2%. Luego, se cultivaron las células en un incubador que contenía el 5% de gas dióxido de carbono a 37°C durante tres días. Se midió el número de células antes de la adición de la disolución en DMSO del compuesto de prueba, así como después de la adición y el cultivo usando un instrumento CellTiter-Glo Assay® (producido por Promega) según un protocolo recomendado por Promega.

20 Para cada célula, se calcularon las tasas de inhibición del crecimiento celular de los pocillos a los que se añadieron los compuestos de prueba a diversas concentraciones mediante la siguiente fórmula. Luego, se representaron gráficamente las tasas de inhibición (%) obtenidas a las concentraciones respectivas para cada compuesto de prueba, y se determinó el valor de GI₅₀ (nM), que es la concentración del compuesto de prueba a la que puede inhibirse el crecimiento celular en un 50%, usando software de ajuste de curvas XLfit (IDBS).

25
$$\text{Tasa de inhibición del crecimiento celular (\%)} = (C-T) / (C-C0) \times 100$$

30 T: Intensidad de luminiscencia de pocillo cultivado durante tres días después de la adición de la disolución del compuesto de prueba

C: Intensidad de luminiscencia de pocillo cultivado durante tres días después de la adición de DMSO

C0: Intensidad de luminiscencia de pocillo antes de la adición de la disolución del compuesto de prueba

35 La tabla 2 muestra los resultados.

40 Se confirmó que los compuestos de la presente invención mostraron fuertes efectos inhibidores del crecimiento no sólo para células que expresan EGFR (d746-750), sino también para células que expresan EGFR (T790M/L858R). También se confirmó que sus efectos inhibidores del crecimiento para células que expresan EGFR (WT) fueron menores que para las proteínas EGFR anteriores.

Tabla 2

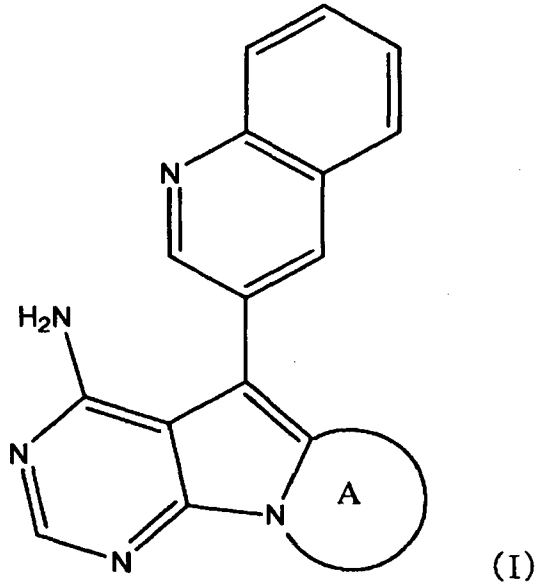
Tipo de EGFR	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
Nombre de la célula	NCI-H1975	HCC827	A431
Ejemplo			

ES 2 656 712 T3

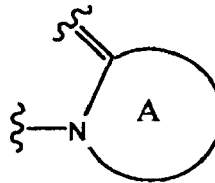
1	9,0	1,9	370
2	4200	780	>10000
3	560	16	>10000
4	140	5,5	2400
5	51	8,1	2200
6	54	3,3	520
7	150	5,6	2600
8	800	66	1100
9	770	7,5	4200
10	310	8,1	4400
11	260	9,7	3900
12	240	7,9	3500
13	150	13	1200
14	22	2,5	1900
15	85	22	2000
16	600	27	>10000
17	2900	160	>10000
18	160	8,9	4000
19	49	5,6	990
20	310	23	3900
21	56	8,1	2600
22	56	5,7	1500
23	47	3,3	5100
24	110	4,9	3400
25	2500	260	>10000
26	150	18,4	4700
27	110	15	1000
28	48	14	1200
29	1600	89	>10000

REIVINDICACIONES

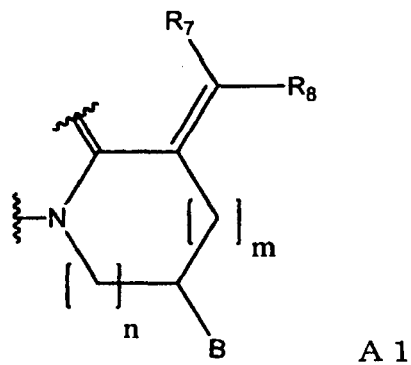
1. Compuesto representado por la fórmula (I) a continuación o sal del mismo:



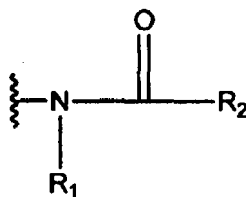
en la que el grupo:



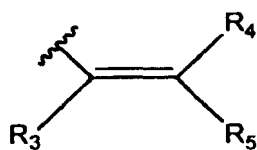
es (1) un grupo representado por la fórmula A1:



(en la fórmula A1, B es un grupo representado por:

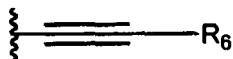


[R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; y R₂ es un grupo representado por:



5 en la que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo C6-C12, un grupo heteroarilo C4-C9, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6, o un grupo 1-piperidinometilo,

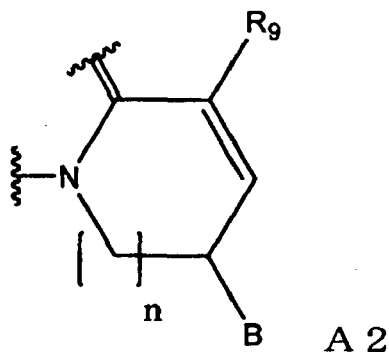
o un grupo representado por:



10 en la que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6],

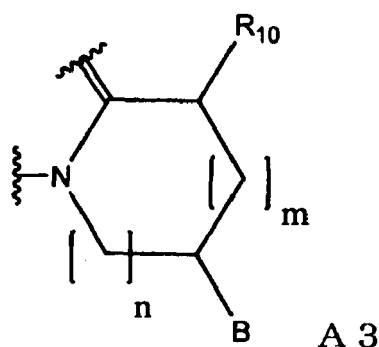
R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; m es 0 ó 1; y n es 1 ó 2);

15 (2) un grupo representado por la fórmula A2:



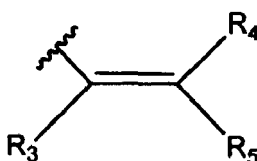
20 (en la fórmula A2, B y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₉ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6); o

(3) un grupo representado por la fórmula A3:



25 (en la fórmula A3, B, m y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₁₀ es un grupo alquilo C1-C6).

30 2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R₂ es un grupo representado por:

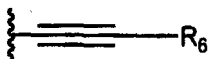


en el que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6, o un grupo 1-piperidinometilo,

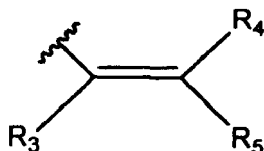
o un grupo representado por:

5



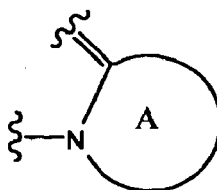
en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

10 3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₂ es un grupo representado por:



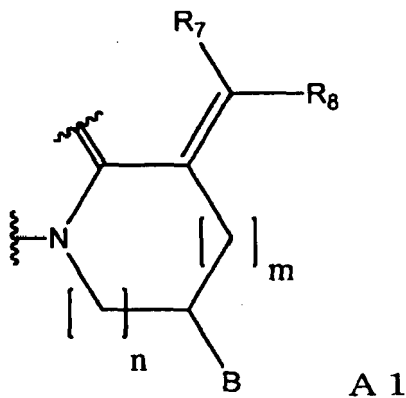
15 en el que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo aminometilo que puede estar sustituido con un grupo metilo, o un grupo 1-piperidinometilo.

4. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo:



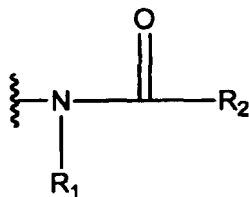
20

es (1) un grupo representado por la fórmula A1:

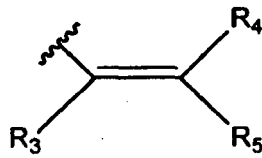


25

(en la fórmula A1, B es un grupo representado por:



30 en la que R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; y R₂ es un grupo representado por:



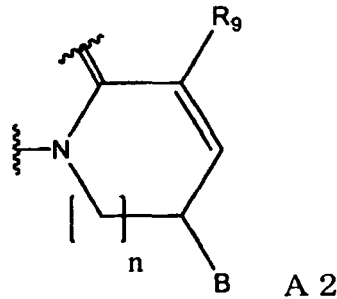
en la que R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5

R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; m es 0 ó 1; y n es 1); o

(2) un grupo representado por la fórmula A2:

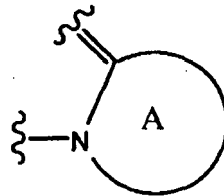
10



(en la fórmula A2, B y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₉ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6).

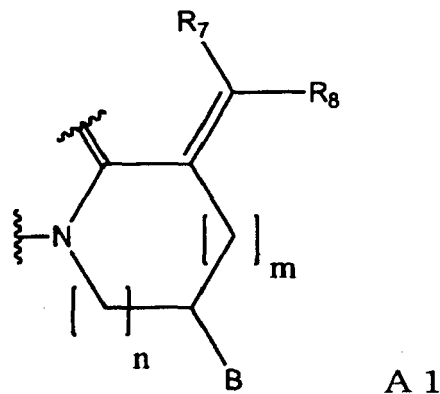
15

5. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo:



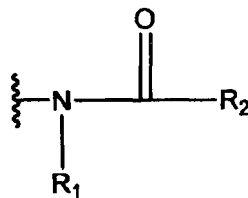
20

es (1) un grupo representado por la fórmula A1:

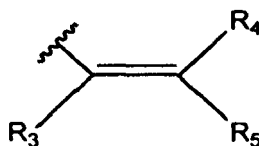


(en la fórmula A1, B es un grupo representado por:

25

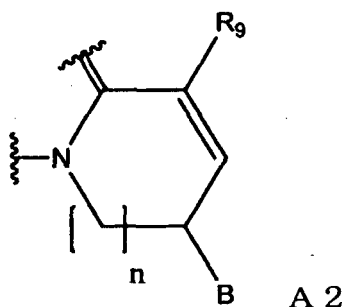


en la que R₁ es un átomo de hidrógeno; y R₂ es un grupo representado por:



5 en la que R₃, R₄ y R₅ cada uno representa un átomo de hidrógeno, R₇ y R₈ cada uno representa un átomo de hidrógeno; m es 0; y n es 1); o

10 (2) un grupo representado por la fórmula A2:



15 (en la fórmula A2, B y n son tal como se definieron en la fórmula A1; y R₉ representa un grupo alquilo C1-C6).

6. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo de compuestos:

20 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida;

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)metacrilamida;

25 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)but-2-enamida (mezcla de E y Z);

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;

30 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida;

(S,Z)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida;

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-enamida;

35 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)propiolamida;

(S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)but-2-inamida;

40 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(dietilamino)but-2-enamida;

(S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-enamida;

45 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enamida;

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

50 (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;

- (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
 (R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
- 5 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida;
- 10 (S,E)-N-(4-amino-6-etiliden-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
 (S)-N-(4-amino-6-isopropil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
- 15 (S)-N-(4-amino-6-(propan-2-iliden)-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida;
 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida;
- 20 (R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida;
 N-((7S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida;
 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida;
- 25 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida;
 (S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
- 30 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-9,10-dihidro-8H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida;
 N-((6R*,8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida; y
 N-((6S*,8S)-4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida.
- 35 7. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo de compuestos:
- 40 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida;
 (S,E)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida;
 (S,Z)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-3-cloroacrilamida;
- 45 (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
 (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
- 50 (S,E)-N-(4-amino-6-etiliden-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida;
 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)-N-metilacrilamida;
 (R)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida;
- 55 (R)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)-N-metilacrilamida; y
 (R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-il)-9,10-dihidro-8H-pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-8-il)acrilamida.
- 60 8. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que el compuesto es (S)-N-(4-amino-6-metilen-5-(quinolin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-7-il)acrilamida o una sal del mismo.
9. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que el compuesto es (S)-N-(4-amino-6-metil-5-(quinolin-3-il)-8,9-dihidropirimido[5,4-b]indolizin-8-il)acrilamida o una sal del mismo.
- 65 10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 9.

5

11. Compuesto o sal del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como agente antineoplásico.
12. Compuesto o sal del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer.