(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 716 165**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/22 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2015** **PCT/EP2015/056839**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015** **WO15155042**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015** **E 15712912 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 3129374**

(54) Título: **(5,6-Dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas**

(30) Prioridad:

07.04.2014 EP 14163734
30.01.2015 EP 15153207

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2019

(73) Titular/es:

NETHERLANDS TRANSLATIONAL RESEARCH CENTER B.V. (100.0%)
Molenstraat 110
5342 CC Oss, NL

(72) Inventor/es:

DE MAN, ADRIANUS PETRUS ANTONIUS;
BUIJSMAN, ROGIER CHRISTIAN;
STERRENBURG, JAN GERARD;
UITDEHAAG, JOOST CORNELIS MARINUS;
DE WIT, JOERI JOHANNES PETRUS y
ZAMAN, GUIDO JENNY RUDOLF

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 716 165 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

(5,6-Dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas.

La presente invención se refiere a (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y su uso en terapia. En particular, la presente invención se refiere al uso de (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas en el tratamiento de cáncer.

La presente invención se refiere a compuestos químicos, que modulan la actividad de las proteína quinasas, en particular inhiben la actividad de la proteína quinasa TTK (EC 2.7.12.1). TTK, denominada comúnmente como Mps1, es un componente del punto de control de la mitosis, una maquinaria que asegura la fidelidad de la segregación cromatídica hermana sobre dos células hijas durante la división celular. Los defectos en o la inhibición del punto de control de la mitosis lleva a la aneuploidia. Durante el desarrollo embrionario la gran mayoría de errores de segregación individuales no se tolera (Cohen, J. Science 296:2164, 2002). En contraste, la aneuploidia es una alteración genética común en tumores humanos sólidos (Lengauer, C. et al., Nature 396, 643; 1998) y un indicador de pobre pronóstico en cáncer de mama, pulmón, cerebro (Carter, S.L. et al., Nat. Genet. 38: 1043; 2006; Tannous, B.A., et al., J. Nat. Canc. Inst. 105, 1322; 2013) y colorrectal (Walther, A. et al., Gut 57:941; 2008; Sheffer, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106:7131, 2009). La expresión de TTK se aumenta en el cáncer de mama con inestabilidad cromosómica (Yuan, B. et al., Clin. Cancer Res. 12:405; 2006) y en particular en el cáncer de mama triple negativo, el tipo más agresivo de cáncer de mama (Maire, V. et al., PLoS ONE 8(5) e63712; 2013). La reducción de la expresión de TTK por interferencia de ARN dio por resultado la mala segregación de cromosomas total y muerte celular, pero no afectó a la viabilidad celular de células normales (no transformadas) (Yuan, B. et al.; Maire, V. et al.; Janssen, A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106: 19108: 2009). La inhibición parcial de la expresión de TTK por la interferencia de ARN en diferentes líneas de línea celular tumoral provocó malas segregaciones de cromosoma suaves, pero no letalidad (Janssen, A. et al.). Estas células eran, sin embargo, más sensibles al tratamiento con bajas dosis de agentes anti-mitóticos, tal como paclitaxel (Janssen, A. et al.) y vincristina (Tannous, B.A., et al.). Los datos anteriores proporcionan la base biológica para inhibidores de TTK como una aproximación para la terapia anti-cancerígena selectiva.

Los inhibidores de TTK quinasa son útiles para el tratamiento de una variedad de cánceres y pueden aplicarse como agentes individuales, o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

El documento WO 2012/101032 A1 (Nerviano Medical Sciences SRL) se refiere a derivados de pirrol tricíclicos que modulan la actividad de proteína quinasas y son por lo tanto útiles en el tratamiento de las enfermedades provocadas por la actividad proteína quinasa desregulada.

En el documento WO2011/063908A1, triazolopiridinas, y en los documentos WO2012/080229A1 y WO2011/013729A1, las imidazo-pirazinas se describen como inhibidores de TTK por Bayer Schering Pharma A.G. La caracterización de tres inhibidores representativos mostró la inhibición de actividad de TTK quinasa con CI_{50} de 1 a 10 nM e inhibición de la proliferación de líneas celulares cancerígenas humanas con CI_{50} que oscilan de 160 nM a >10 µM (Jemaà, M. et al., Cell Death Different, 20: 1532; 2013). Uno de los compuestos, Mps-BAY2b, se mostró que inhibía el crecimiento de células tumorales del cuello de útero HeLa-Matu en un modelo de xenoinjerto de ratón y aumentó la eficacia de paclitaxel en este modelo (Jemaà, M. et al.), confirmando por consiguiente el efecto sensibilizador de quimioterapia de la inhibición de TTK mostrada anteriormente con técnicas de interferencia de ARN (Janssen, A. et al.).

En el documento WO2009/156315A1 se describen pirazolo-quinazolinas como inhibidores de TTK por Nerviano Medical Sciences S.R.L. Un compuesto descrito en esta patente, NMS-P715, inhibió la actividad de TTK quinasa con una concentración inhibidora semi-máxima (CI_{50}) de 8 a 182 nM, dependiendo de si se incluyó una etapa de pre-incubación en el ensayo o no (Colombo, R., et al., Cancer Res. 70: 10255; 2010). NMS-P715 también inhibió la proliferación de las líneas celulares cancerígenas de diferente origen tumoral con CI_{50}s de 1 µM y superior, e inhibió el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto de ratón A375 y A2780 (Colombo, R. et al.).

En el documento WO2010/111406A2 se describen compuestos como inhibidores de TTK por Myriad Pharmaceuticals, Inc. Un compuesto representativo, MPI 4079605, inhibió TTK con una CI_{50} de 1,8 nM (Tardif, K.D., et al., Mol. Cancer Res. 10:2267; 2011). El tratamiento de líneas celulares cancerígenas durante 72 horas reveló muchas líneas celulares con poca sensibilidad (Tardif, K.D., et al.). MPI 4079605 es estructuralmente similar a la reversina y MPS1-IN-1, dos inhibidores publicados distintos de TTK (Kwiatkowski, N., et al., Nat. Chem. Biol. 6: 359; 2010; Santiguida, S., et al., J. Cell. Biol. 190: 73:2010).

Hay una clara necesidad de inhibidores de TTK con potente actividad inhibidora quinasa y anti-proliferativa.

Se ha sintetizado una serie de (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas y se ha encontrado que estos compuestos son inhibidores muy efectivos de actividad TTK quinasa y la proliferación de crecimiento de células tumorales.

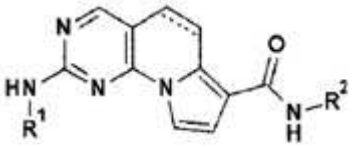
La presente invención proporciona derivados de (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizina.

Más específicamente, la presente invención proporciona derivados de (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizina según la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad TTK, su uso para el tratamiento de trastornos híper-proliferativos, en particular cánceres que están provocados por, o asociados con inestabilidad cromosómica o aneuploidia, como un único agente o en combinación con otros ingredientes activos, además de composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y vehículos farmacéuticos.

El objeto de la presente invención es proporcionar (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y su uso en terapia. En particular, la presente invención se refiere al uso de (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas en el tratamiento del cáncer.

Más específicamente, la presente invención proporciona (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizinas según la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.



Fórmula I,

En la que,

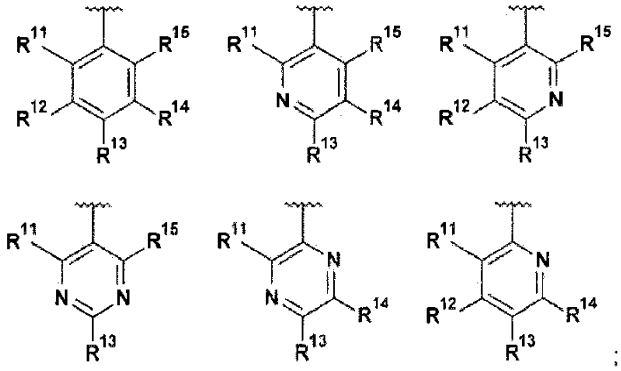
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

a) (6-10C)arilo,

b) (1-5C)heteroarilo,

en los que ambos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



;

R^{11} es H, halógeno, (1-2C)alquilo, (2-3C)alquenilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi o OC^2H_3, estando todos los grupos alquilo y alcoxilo opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R^{12} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

R^{13} es $R^{131}CH_2$, $R^{132}O$, $R^{133}R^{134}N$, $R^{135}C(O)$, $R^{136}S$, $R^{136}S(O)$, $R^{136}S(O)(NH)$, $R^{137}SO_2$, (2-7C)heterocicloalquilo o (1-5C)heterarilo, estando cada heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, oxo, (1-2C)alcoxi, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (1-6C)alquilaminocarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo, (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo o di[(1-2C)alquil]amino, cada alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo estando opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, oxo o (1-2C)alcoxi;

R^{131} es (1-6C)alquilcarbonilamino, (3-6C)cicloalquilcarbonilamino o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilamino cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi;

R^{132} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (6-10C)arilo o (1-5C)heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino o (2-7C)heterocicloalquilo;

R^{133} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo (1-6C)alquilcarbonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo o (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino o (2-7C)heterocicloalquilo;

R^{134} es hidrógeno o (1-2C)alquilo;

R^{135} es (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilamino, di[(1-6C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilamino o (3-6C)cicloalquilamino cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilo, oxo, ciano o amino;

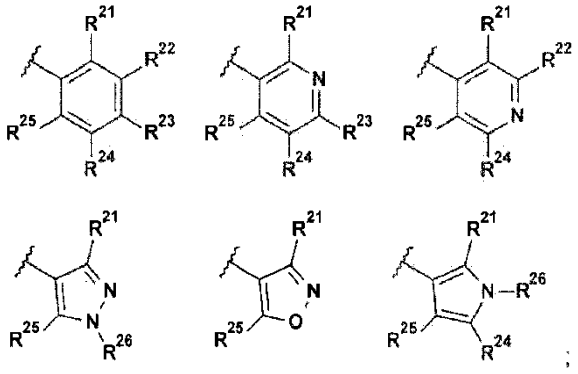
R^{136} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi;

R^{137} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilamino, di[(1-6C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilamino o (3-6C)cicloalquilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi;

R^{14} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi; y

R^{15} es H, halógeno.

En la Fórmula I anterior, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



R^{21} es H, halógeno, (1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxi(1-2C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo, (2-3C)alquenilo o ciano;

R^{22} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

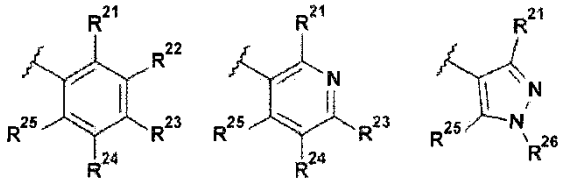
R^{23} es H, halógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano o hidroxi;

R^{24} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

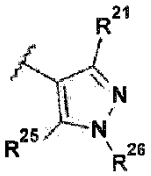
R^{25} es H, halógeno, (1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxi(1-2C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo, (2-3C)alquenilo o ciano;

R^{26} es H, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-5C)heterocicloalquilo, (1-2C)alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo, en el que n representa un número entero de 1, 2, 3, o 4, todos grupos alquilo, heterocicloalquilo y (1-2C)alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxilo, oxo, amino, (3-6C)cicloalquilo, di[(1-2C)alquil]amino o (2-5C)heterocicloalquilo.

En una interesante realización R^2 se selecciona de un grupo que consiste en:



Además, se han demostrado inhibidores de TTK muy potentes con excelente selectividad sobre quinasa 1 tipo Polo (PLK1) donde R^2 es:



Como un corolario a esta selectividad sobre PLK1, los compuestos que cumplen esta definición de R^2 a menudo demuestran una alta selectividad por Aurora A (AurA) y/o Aurora C (AurC) quinasas.

En la fórmula I anterior solo uno de R^{21} y R^{25} en R^2 puede ser H.

Los términos como se usan en la presente memoria se refieren a lo siguiente:

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo halógenos preferidos flúor, cloro o bromo, prefiriéndose más flúor o cloro.

(1-2C)Alquilo significa un grupo alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono, siendo metilo o etilo. Un grupo metilo puede indicarse como Me o CH_3.

(1-3C)Alquilo significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-3 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

(1-4C)Alquilo significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, que son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, prefiriéndose los grupos (1-3C)alquilo.

(1-5C)Alquilo significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-5 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo, prefiriéndose los grupos (1-4C)alquilo.

(1-6C) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren los grupos (1-5C)alquilo, prefiriéndose más (1-4C)alquilo.

(1-2C)Alcoxi significa un grupo alcoxi que tiene 1-2 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se define anteriormente.

(2-4C)Alcoxi significa un grupo alcoxi que tiene 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etoxi, propiloxi, butiloxi, isopropiloxi, isobutiloxi y terc-butiloxi. Se prefieren etiloxi y propiloxi. Los grupos etiloxi se prefieren más.

(1-3C)Alcoxi significa un grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se define anteriormente. Se prefieren los grupos (1-2C)alcoxi.

(1-4C)Alcoxi significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se define anteriormente. Se prefieren los grupos (1-3C)alcoxi, siendo los más preferidos los grupos (1-2C)alcoxi.

(1-5C)Alcoxi significa un grupo alcoxi que tiene 1-5 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se define anteriormente. Se prefieren los grupos (1-4C)alcoxi, prefiriéndose más los grupos (1-3C)alcoxi.

(2-3C)Alquenilo significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-3 átomos de carbono, tal como etenilo o 2-propenilo.

(2-3C)Alquinilo significa etinilo o 2-propinilo.

(3-4C)Cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-4 átomos de carbono, siendo ciclopropilo o ciclobutilo.

(3-6C)Cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, siendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se prefieren ciclopropilo y ciclobutilo.

(2-5C)Heterocicloalquilo significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-5 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono; y uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, que pueden estar unidos por medio de un heteroátomo si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. Se prefieren oxetanilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperazinilo. Los (2-5C)heterocicloalquilo más preferidos son oxetanilo y azetidinilo.

(2-7C)Heterocicloalquilo significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-7 átomos de carbono, preferiblemente 2-5 átomos de carbono, y uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y/o S. Heteroátomos preferidos son N u O. Grupos (2-7C)heterocicloalquilo preferidos son azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido por medio de un heteroátomos si es factible.

(6-10C)Arilo significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indenilo. El grupo (6-10C)arilo preferido es fenilo.

(1-5C)Heteroarilo significa un grupo aromático sustituido o no sustituido que tiene 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S. El (1-5C)heteroarilo puede opcionalmente estar sustituido. Grupos (1-5C)heteroarilo preferidos son isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, (1-5C)heteroarilos más preferidos son pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo y pirimidilo.

(3-6C)Cicloalquilamino significa un grupo amino, monosustituido con un grupo cicloalquilo que contiene 3-6 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se define previamente.

(1-6C)Alquilamino significa un grupo amino, monosustituido con un grupo alquilo que contiene 1-6 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se define anteriormente. El grupo (1-6C)alquilamino preferido es metilamino.

Di[(1-2C)alquil]amino significa un grupo amino, disustituido con grupo(s) alquilo, cada uno que contiene independientemente 1-2 átomos de carbono y que tienen el mismo significado que se define anteriormente. El grupo di[(1-2C)alquilo]amino preferido es dimetilamino.

Di[(1-6C)alquil]amino significa un grupo amino, disustituido con grupo(s) alquilo, cada uno que contiene independientemente 1-6 átomos de carbono y que tienen el mismo significado que se define anteriormente. El grupo di[1-6C)alquil]amino preferido es N-metilpropan-1-amino.

(2-7C)Heterocicloalquilamino significa un grupo amino, monosustituido con un grupo (2-7)heterocicloalquilo que contiene 2-7 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(1-6C)Alquilaminocarbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo amino. Dicho grupo amino estando monosustituido con un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(2-7C)Heterocicloalquilcarbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo (2-7C)heterocicloalquilo que tiene 2-7 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(1-5C)Alcoxicarbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi cuyo resto alquilo tiene 1-6 átomos de carbono como se define anteriormente.

(1-6C)Alquilsulfonilo significa un grupo sulfonilo sustituido con un grupo (1-6C)alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(1-6C)Alquilcarbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo (1-6C)alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(3-6C)Cicloalquilcarbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo (3-6C)cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(1-6C)Alquilaminocarbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo amino. Dicho grupo amino que está monosustituido con un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(1-6C)Alquilcarbonilamino significa un grupo amino sustituido con un grupo carbonilo. Dicho grupo carbonilo que está monosustituido con un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(3-6C)Cicloalquilcarbonilamino significa un grupo amino sustituido con un grupo carbonilo. Dicho grupo carbonilo que está monosustituido con un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

(2-7C)Heterocicloalquilcarbonilamino significa un grupo amino sustituido con un grupo carbonilo. Dicho grupo carbonilo estando monosustituido con un grupo (2-7C)heterocicloalquilo que tiene 2-7 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se define anteriormente.

Hidroxi(1-2C)alquilo significa un grupo (1-2C)alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono con el mismo significado que se define anteriormente, sustituido con un grupo hidroxilo.

(1-2C)Alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo significa un grupo (1-6C)alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono con el mismo significado que se define anteriormente, sustituido con uno o más grupos (2-4C)alquiloxi, en el que n representa un número entero de 1 2, 3 o 4, estando los grupos alcoxi conectados de forma lineal los unos con los otros. El último grupo (2-4C)alquiloxi que está sustituido con un grupo (1-2C)alquiloxi. En el grupo (1-2C)alcoxi[(2-

4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo, el grupo (1-2C)alcoxi preferido es metoxi, el (2-4C)alcoxi preferido es etoxi, y el (1-6C)alquilo preferido es etilo, preferiblemente n es 1, 2, 3, 4, n es 1 o 2 siendo lo más preferido.

En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de unión está en el último grupo.

Cuando, en la definición de un sustituyentes, se indica que “todos los grupos alquilo” de dicho sustituyente están opcionalmente sustituidos, esto también incluye el resto alquilo de un grupo alcoxi.

El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos en el átomo/átomos designado(s) está(n) sustituido(s) con una selección del grupo indicado, con tal que la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes no se exceda, y que la sustitución dé por resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan por resultado compuestos estables.

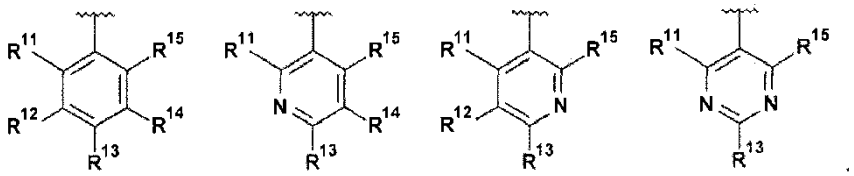
“Compuesto estable” o “estructura estable” se define como un compuesto o estructura que es suficientemente robusta para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de la mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

En una realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en la que R^{13} es $R^{132}O$, $R^{135}C(O)$, (2-7C)heterocicloalquilo o (1-5C)heteroarilo estando cada heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (1-6C)alquilaminocarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo, estando cada alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro, (1-2C)alcoxi; R^{132} se selecciona de un grupo que consiste en (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (6-10C)arilo o (1-5C)heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino o (2-7C)heterocicloalquilo y R^{135} se selecciona de un grupo que consiste en (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilamino, di[(1-6C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilamino o (3-6C)cicloalquilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilo, oxo, ciano o amino.

En aún otra realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^{13} es $R^{132}O$, $R^{135}C(O)$; o R^{13} es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o isoxazolilo (cada uno estando opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (1-6C)alquilaminocarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo estando cada alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro o (1-2C)alcoxi. R^{132} se selecciona de un grupo que consiste en (1-6C)alquilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi o di[(1-2C)alquil]amino y R^{135} se selecciona de un grupo que consiste en piperidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, homo-piperazinilo, (1-6C)alquilamino, (3-6C)cicloalquilamino o piperidinilamino, azetidinilamino, tetrahidropiranilamino o 3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilo, oxo, ciano o amino.

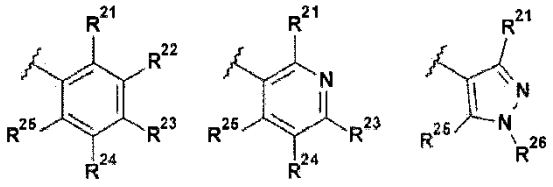
En otra realización la presente invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^1 se selecciona de un grupo que consiste en:



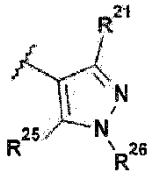
De nuevo en otra realización la presente invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^{12} y R^{15} son cada uno H y R^{14} es H, fluoro, cloro o (1-2C)alquilo.

La invención también se refiere a compuestos según la Fórmula I en los que R^{11} es H, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi, estando todos los grupos alquilo o alcoxi opcionalmente sustituidos con uno o más fluoro.

En aún otra realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^2 se selecciona de un grupo que consiste en:



En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula i en que R^2 es:



De nuevo en otra realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^{23} es H o (1-6C)alquilo y R^{22} y R^{24} cada uno es H.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula en el que R^{21} se selecciona de un grupo que consiste en H, halógeno, (1-6C)alquilo o ciano.

De nuevo en otra realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^{23} es H o (1-2C)alquilo y R^{22} y R^{24} son cada uno H y R^{21} y R^{25} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en halógeno, (1-3C)alquilo, metoxi, hidroximetilo o ciano.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en el que R^{26} es H, (1-6C)alquilo, oxetanilo, azetidinilo o (1-2C)alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo, en el que n representa un número entero de 1 o 2, estando todos los grupos alquilo, oxetanilo y azetidinilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxilo, di[(1-2C)alquil]amino u oxetanilo.

La invención también se refiere a los compuestos en los que todas las definiciones específicas R^1, R^2, R^{11-15}, R^{21-26} y $R^{131-137}$ y todos los grupos sustituyentes en los diversos aspectos de las invenciones definidas aquí anteriormente se dan en cualquier combinación en la definición del compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto de la invención los compuestos de la invención tienen una potencia inhibidora en TTK con un CI_{50} de 10 µM o inferior. En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen una potencia inhibidora en TTK con un CI_{50} de menos de 100 nM. En aún otro aspecto la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen una potencia inhibidora en TTK con una CI_{50} de menos de 10 nM.

El término CI_{50} significa la concentración del compuesto de ensayo que se necesita para el 50% de inhibición de su máximo efecto *in vitro*.

La inhibición de la actividad de TTK quinasa puede medirse usando el Ensayo de metal inmovilizado para el ensayo compuestos fosfoquímicos (IMAP). IMAP es un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) homogéneo basado en la captura por afinidad de sustratos de péptido fosforilados. IMAP usa sustratos de péptido marcados con fluoresceína que, tras la fosforilación por una proteína quinasa, se une a las denominadas nanopartículas IMAP, que están derivadas con complejos de metal trivalente. La unión provoca un cambio en la velocidad del movimiento de rotación molecular del péptido, y da por resultado un aumento en el valor FP observado para la marca de fluoresceína unida al péptido sustrato (Gaudet, E.A. et al. J. Biomol. Screen 8:164; 2003).

La actividad biológica de los inhibidores de TTK puede medirse, en ensayos de proliferación con líneas celulares tumorales. La actividad de los compuestos en células tumorales puede determinarse también en ensayos de formación de colonias, y en el contexto de un modelo animal, en ratones injertados con líneas celulares o tejido tumoral humano o de ratón.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de Fórmula I en la presente memoria se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término “sal(es)”, como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, además de sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I puede contener tanto un resto básico, tal como, aunque no limitado a una piridina o imidazol, como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen en el término “sal(es)” como se usa en la presente memoria. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Las sales de los compuestos de la Fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles procedentes de compuestos farmacéuticos básicos se tratan, por ejemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, J. of Pharm. Sci. (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, Int. J. Pharm. (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web).

Sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tal como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tal como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tal como diciclohexilaminas, terc-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes tal como haluros de alquilo inferior (p.ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (p.ej., sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (p.ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (p.ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los compuestos de Fórmula I pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y se entiende que dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la Fórmula I. El polimorfismo generalmente puede darse como una respuesta a cambios en la temperatura o presión o ambas y puede además resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por varias características físicas conocidas en la técnica tal como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I además de mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma cis como la trans, además de mezclas, se abarcan en el alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencia físico químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p.ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p.ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula I pueden ser atropisómeros (p.ej., biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros pueden también separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral. También es posible que los compuestos de Fórmula I puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están abarcadas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (que incluyen los de las sales, y solvatos de los compuestos), tal como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las recomendaciones de 1974 de la IUPAC. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, y solvato de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los compuestos según la invención.

Los compuestos que tienen Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptadas pueden formar hidratos o solvatos. Se sabe por los expertos en la técnica que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una disolución con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos enumerados.

En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrada predominantemente en la naturaleza. La presente invención se pretende que incluya todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (es decir, ^{2}H) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica (p.ej., semivida in vivo aumentada o necesidades de dosificación reducidas) y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos en la presente memoria posteriores, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para terapia.

En un aspecto los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por TTK. En particular, los compuestos de Fórmula I o sus sales, y composiciones farmacéuticas de los mismos pueden usarse para tratar enfermedades y condiciones provocadas por o asociadas con la sobreexpresión o sobre-actividad de la proteína TTK, y/o expresión, actividad o regulación anormales de cualquier regulador de la actividad de TTK, u otros reguladores del punto de control de la mitosis, tales como MAD1, MAD2, BUB1, BUBR1, BUB3 y otros (Kops, G.J.P.L., et al.; Nature Rev, Cancer 5: 773; 2005).

Por consiguiente, en un aspecto de la invención los compuestos según la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para tratar enfermedades y condiciones provocadas por o asociadas con la sobreexpresión o sobre-actividad de la proteína TTK.

En otro aspecto los compuestos según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden usarse para tratar trastornos hiperproliferativos.

La invención por consiguiente se refiere a un método de regulación, modulación o inhibición de TTK para la prevención y/o tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

En otro aspecto los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o condiciones provocadas por la proliferación celular anormal, y/o enfermedades asociadas con la inestabilidad cromosómica, reorganizaciones cromosómicas y/o aneuploidia.

En aún otro aspecto los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de cáncer, en particular para el tratamiento o profilaxis de enfermedades provocadas por, o asociadas con el crecimiento celular, proliferación celular y/o supervivencia celular incontrolados.

En otro aspecto los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de tumores sólidos, tumores hematológicos y/o metástasis de los mismos, p.ej., tumores mamarios y ginecológicos, tumores de cabeza y cuello, tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células pequeñas y células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel, y sarcomas, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos y/l metástasis de los mismos.

Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para usar para tratar enfermedades y condiciones provocadas por o asociadas con la sobreexpresión o sobre-actividad de la proteína TTK y para el tratamiento de trastornos en que las células hiperproliferativas juegan un papel prominente.

Se incluyen en la presente memoria métodos de tratamiento y/o composiciones farmacéuticas en que al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos otro agente activo. El otro agente activo puede ser un agente quimioterapéutico, un anticuerpo o un polipéptido activo.

El otro aspecto de la invención afecta a un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más fármaco(s) distinto(s).

La invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I y sales del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El (los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no dañinos al receptor del (de los) mismo(s).

Mezclado con dichos auxiliares farmacéuticamente aceptables, p.ej., como se describe en la referencia estándar, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente Part 5: Pharmaceutical Manufacturing), el agente activo puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tal como píldoras, comprimidos, o procesarse en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo puede aplicarse como una composición fluida, p.ej., como un preparado de inyección, en forma de una disolución, suspensión, emulsión o como un pulverizado, p.ej. pulverizado nasal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 5 µg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de la Fórmula I, dependiendo de la condición a tratar, la ruta de administración y la edad, peso y condición del paciente. Dichas dosis unitarias pueden administrarse por lo tanto más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o sub-dosis (para la administración más de una vez al día) diaria, como se enumera anteriormente aquí, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para la administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo por la ruta oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, tópica, inhalada, nasal, ocular, sublingual, subcutánea, local o parenteral (que incluye intravenosa e intramuscular), y similares, todas en formas de dosificación unitaria para la administración. Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el ingrediente activo con el (los) vehículo(s) o excipiente(s). Las formas de dosificación incluyen comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares.

El compuesto de la presente invención puede además administrarse como un conjugado de proteína-fármaco. El compuesto puede unirse de forma covalente, opcionalmente con una molécula conectora a un péptido o proteína, tal como una proteína de unión por ejemplo un anticuerpo. Usando esta aproximación, el conjugado puede distribuirse al tejido diana. Métodos para preparar dichos conjugados se conocen bien por los expertos en la técnica.

Se apreciará que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos normalmente administrados por la ruta inhalada, intravenosa, oral o intranasal, que la composición farmacéutica resultante puede administrarse por las mismas rutas.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del animal, la condición precisa que necesita tratamiento y su gravedad, el compuesto particular que tiene Fórmula I, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración, y en último término será a discreción del médico o veterinario que atiende. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con la actividad de TTK inapropiada, estará generalmente en el intervalo de 5 µg a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 5 µg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Esta cantidad puede darse en una única dosis por día o más habitualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) sub-dosis por día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I per se.

En general la administración parenteral necesita menores dosis que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosis para humanos contiene preferiblemente 0,0001-25 mg de un compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo por kg de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una dosis o como múltiples sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día, o, en caso de receptores femeninos, como dosis a administrar a intervalos diarios apropiados a lo largo del ciclo menstrual. La dosis, además del régimen de administración, puede diferir entre un receptor femenino y uno masculino.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no dañinos para los receptores de los mismos.

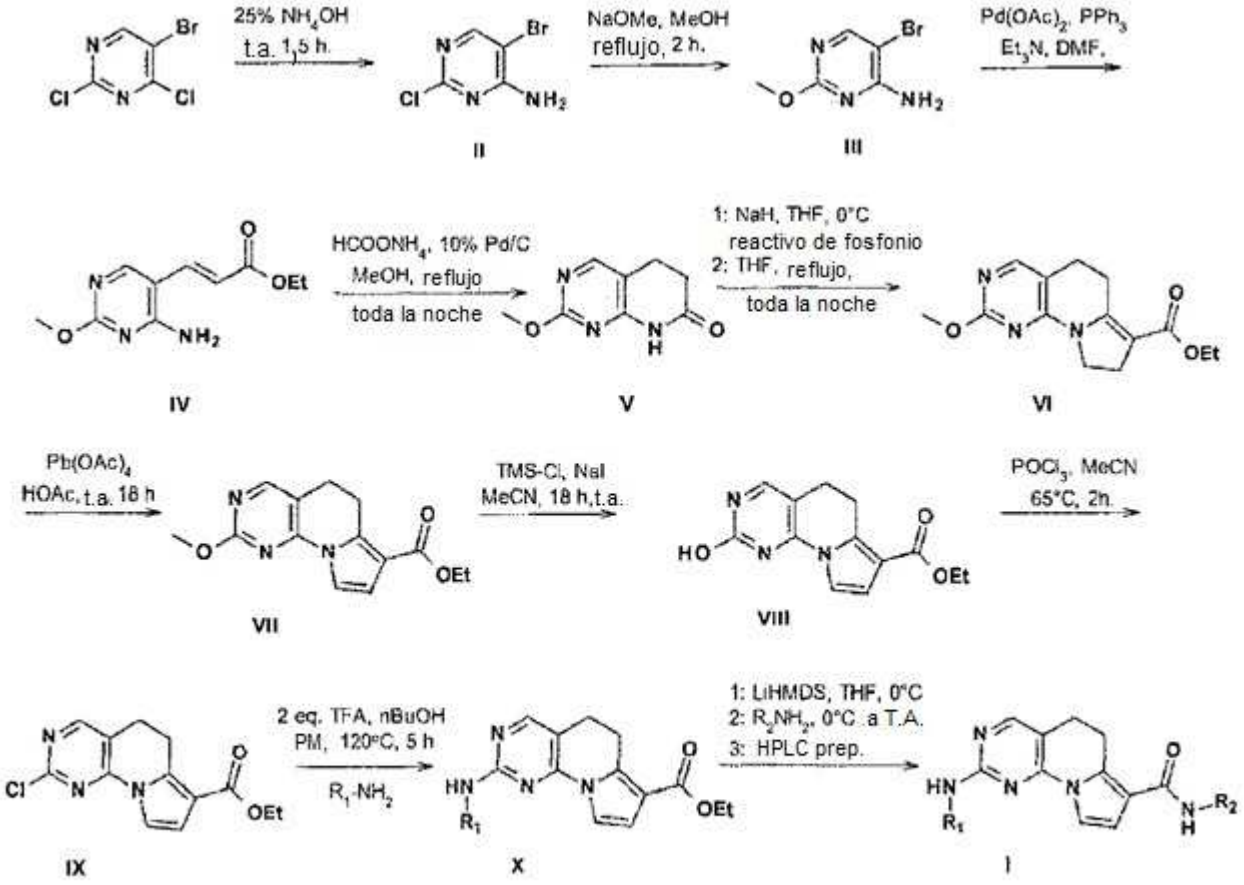
La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con al menos otro agente terapéuticamente activo.

Para el tratamiento de cáncer puede combinarse un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anticancerígenos. Ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en Cancer Principles and Practice of Oncology de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir que combinaciones de agentes serían útiles en base a las características de los fármacos y el cáncer implicado.

Los derivados de (5,6-dihidro)pirimido[4,5-e]indolizina de la presente invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica de la química orgánica. Véase, por ejemplo, J. March, “Advanced Organic Chemistry” 4ª edición, John Wiley and Sons. Durante las secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se consigue por medio de grupos protectores convencionales, tal como los descritos en T.W. Greene y P.G.M. Wutts “Protective Groups in Organic Synthesis” 3ª edición, John Wiley and Sons, 1999. Los grupos protectores se eliminan opcionalmente en una etapa posterior conveniente usando métodos bien conocidos en la técnica.

Los productos de las reacciones se aíslan opcionalmente y se purifican, si se desea, usando técnicas convencionales, que incluyen aunque no están limitadas a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se caracterizan opcionalmente usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

Los compuestos de 5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizinas de Fórmula I, en los que R^1-R^x tienen los significados definidos anteriormente, pueden prepararse por la ruta sintética general mostrada en el esquema I.

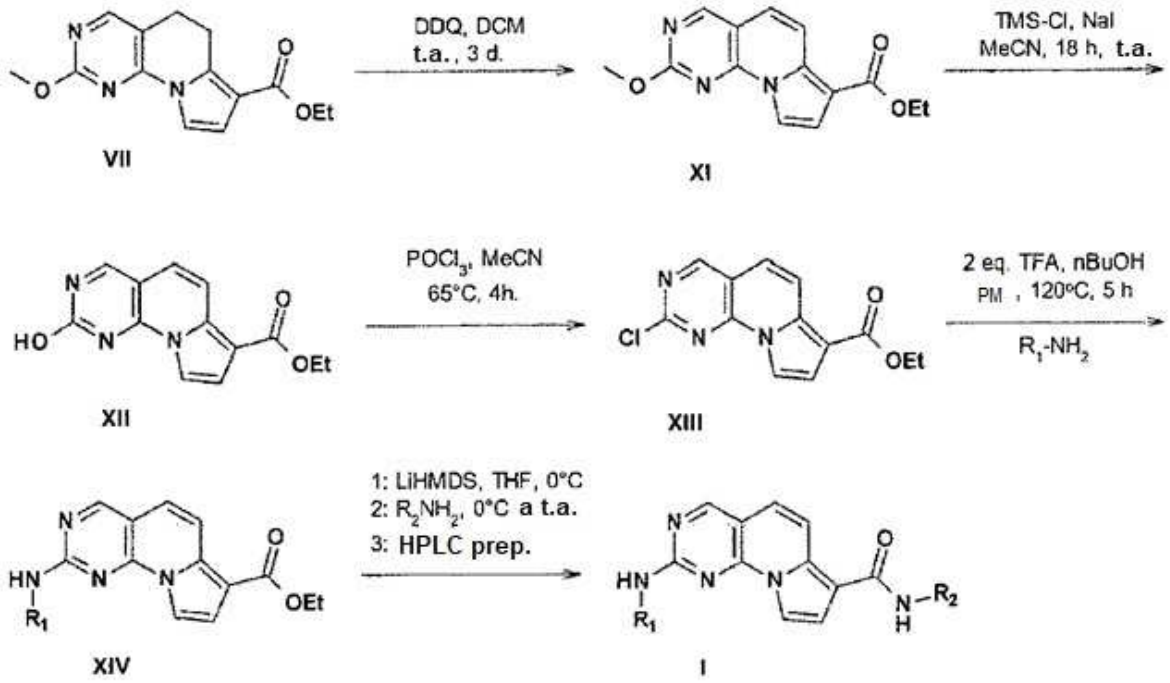


Esquema I

La 5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-amina (II) puede prepararse a partir de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina comercial disponible usando amoniaco acuoso al 25% a temperatura ambiente. El producto resultante pueden entonces hacerse reaccionar con metanolato sódico en metanol a temperaturas elevadas para obtener 5-bromo-2-metoxi-pirimidin-4-amina (III). El compuesto IV puede, posteriormente, prepararse a partir de compuesto III usando etilacrilato en presencia de un sistema catalítico de paladio adecuado, por ejemplo acetato de paladio (II), una base orgánica como trietilamina o base inorgánica como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio en un sistema disolvente adecuado como combinaciones de dioxano y agua o dimetilformamida. La reducción del doble enlace y posterior ciclación puede conseguirse por hidrogenación en presencia de un sistema catalítico adecuado y disolvente, por ejemplo paladio en carbón en metanol para producir lactama V. El etiléster VI puede prepararse a partir de lactama V usando tetrafluoroborato de [1-(etoxicarbonil)ciclopropil]tris(fenil)fosfonio en THF y una base adecuada tal como hidruro sódico. La oxidación de VI puede conseguirse usando reactivos oxidantes tales como óxido de manganeso o acetato de plomo (IV) para proporcionar derivado VII. El compuesto VII puede convertirse a derivado IX, después de la apropiada desprotección con trimetilsililyoduro y posterior conversión usando oxicloruro de fósforo (V) bajo condiciones de calentamiento. La sustitución de 2-cloro-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo con R^1NH_2 puede realizarse en condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético o disolución de cloruro de hidrógeno concentrada y un disolvente apropiado como n-butanol o isopropanol bajo radiación de microondas. De forma alternativa, R^1NH_2 puede introducirse en presencia de un sistema catalítico de paladio adecuado, por ejemplo acetato de paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio en un sistema disolvente adecuado como dioxano y agua para generar derivado X. Finalmente, la conversión de derivado X a compuestos con Fórmula I puede conseguirse o bien primero por saponificación de la funcionalidad éster en el compuesto X y la

posterior condensación a la amida, usando métodos bien conocidos en la técnica o a través de aminolisis de la funcionalidad éster usando una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio.

Los compuestos de pirimido[4,5-e]indolizina de Fórmula I, en los que R^1-R^x tienen los significados definidos anteriormente, pueden prepararse por la ruta sintética general mostrada en el esquema II.



Esquema II

La oxidación de VII puede realizarse usando reactivos oxidantes como óxido de manganeso, oxígeno o DDQ para proporcionar derivado XI. El compuesto XI puede convertirse a cloruro XIII, después de la apropiada desprotección con trimetilsililyoduro y posterior conversión usando oxicloruro de fósforo (V) bajo condiciones de calentamiento. La sustitución de 2-cloro-pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo con R^1NH_2 puede realizarse bajo condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético o disolución de cloruro de hidrógeno concentrada y un disolvente apropiado como n-butanol o isopropanol bajo radiación de microondas. De forma alternativa, R^1NH_2 puede introducirse en presencia de un sistema catalítico de paladio adecuado, por ejemplo acetato de paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio en un sistema disolvente adecuado como dioxano y agua para generar derivado XIV. Finalmente, la conversión de derivado XIV a compuestos con Fórmula I puede conseguirse o bien primero por saponificación de la funcionalidad éster del compuesto XIV y la posterior condensación a la amida, usando métodos bien conocidos en la técnica, o a través de aminolisis de la funcionalidad éster usando una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio.

La invención se ilustra mediante 0los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son realizaciones ilustrativas de la invención, no limitando el alcance de la invención de ninguna forma. Los reactivos están o bien disponibles comercialmente o se preparan según procedimientos en la bibliografía.

Método LCMS (A)

Nombre del método	NTRC_C18_Short.M	
Columna	Waters XTerra C18-MS, 50×4,6 mm de DI, 2,5 µm	
Flujo	0,5 ml/min.	
Temperatura	40°C	
Detector DAD	210, 254, 280 nm	
Detector MSD	API-ES	
Señal MSD	1	2

Modo	Barrido		Barrido
Polaridad	Positiva		Negativa
Intervalo de masa	100-1000 m/z		100-1000 m/z
Fragmentador	70		70
Tiempo de ciclo	50%		50%
Preparación de la muestra	N/A		
Concentración	1 mg/ml en MeOH o ACN		
Volumen de inyección	1,0 µl		
Eluyente	A		B
Tiempo [min]	% 0,1% de ácido fórmico		% 0,05% de ácido fórmico en acetonitrilo
0	90		10
0,3	90		10
7,0	10		90
7,1	90		10
10,0	90		10
Tiempo posterior	0,2 min	Tiempo de parada	10 min

Método LCMS (B)

Método LCMS (B) nombre del método	NTRC_C18.M		
Columna	Waters XTerra C18-MS, 50×4,6 mm de DI, 2,5 µm		
Flujo	0,5 ml/min.		
Temperatura	40°C		
Detector DAD	210, 254, 280 nm		
Detector MSD	API-ES		
Señal MSD	1		2
Modo	Barrido		Barrido
Polaridad	Positiva		Negativa
Intervalo de masa	100-1000 m/z		100-1000 m/z
Fragmentador	70		70
Tiempo de ciclo	50%		50%
Preparación de la muestra	N/A		
concentración	1 mg/ml en MeOH o ACN		
Volumen de inyección	1,0 µl		
Eluyente	A		B
Tiempo [min]	% 0,1% de ácido fórmico		% 0,05% de ácido fórmico en acetonitrilo
0	90		10
1	90		10
22,0	10		90
22,1	90		10
30,0	90		10
Tiempo posterior	0,2 min	Tiempo de parada	30 min

Método LCMS (C)

Sistema LC	HP1200SL		
columna	Agilent Eclipse plus C18 150 mm x 2,1 mm de DI 3,5 µm		
Temperatura de la columna	40°C		
Muestra(s)	Alrededor de 1 mg/mL		
Temperatura del automuestreador	20°C		
Volumen de inyección	5 µL		
flujo	0,5 ml/min		
Tipo de bomba	Binaria		
eluyente	A = MilliQ + 0,1% de ácido fórmico B = Acetonitrilo		
Gradiente	Tiempo (min)	% A	% B
	0	90	10
	1	90	10

	22	10	90
	22,1	90	10
	30	90	10
Retraso de la siguiente inyección	0 min		
Detección UV	UV 210, 240, 280 nm		
Celda de flujo DAD	10 mm		
Sistema MS	Agilent 6130 Quad MS sencillo		
Fuente	ESI		
Modo	Positivo (+)		
Intervalo de masas	100 - 1000 Da		
Flujo	El flujo total se dividió a un flujo adecuado infundido directamente en la fuente multimodo APCI/ESI del Agilent 6130		

Método HPLC preparativo

Sistema LC	Waters Prep System			
Columna	Phenomenex Luna, C18(2) 100 A, 150 mm x 21,2 mm, 5 µm			
Temp. de la columna	20°C			
Muestra(s)	10-50 mg			
Temp. del automuestreador	20°C			
Volumen de inyección	500-950 µL			
Flujo	15 ml/min			
Eluyente	A = MilliQ + MeCN (9/1) B = Acetonitrilo			
Gradiente	Tiempo (min)	% A	% B	% C
	0	97	0	3
	20	37	60	3
	25	37	60	3
	25,1	97	0	3
	30	97	0	3
Detección UV	Matriz de fotodiodos			

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la solicitud con respecto a la terminología química:

TFA	ácido trifluoroacético
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio
DMF	N,N-dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano
MeOH	metanol
EtOAc	acetato de etilo
DCM	diclorometano
Na_2SO_4	sulfato sódico
TMS-Cl	clorotrimetilsilano
DiPEA	N,N-diisopropiletilamina
EtOH	etanol
Pd al 10%/C	paladio al 10% en carbón
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas
NaOH	hidróxido sódico
HCl	cloruro de hidrógeno

KOH	hidróxido de potasio
$NaHCO_3$	bicarbonato sódico
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
Boc	butiloxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo
HNO_3	ácido nítrico
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	azodicarboxilato de dietilo

Los nombres de los productos finales en los ejemplos se generan usando Accelrys Draw (versión 4.1).

Intermedio 1

2-Cloro-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

(a) 5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-amina

A una disolución de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (150 g; 658 mmoles) en THF (445 mL) se añadió hidróxido de amonio (25% en agua, 250 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se evaporó posteriormente a un pequeño volumen y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 137,3 g (rendimiento cuantitativo) de 5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-amina.

(b) 5-Bromo-2-metoxi-pirimidin-4-amina

A una suspensión de 5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-amina (137,3 g, 658 mmoles) en metanol (1 L) se añadió en una porción metóxido sódico (83,5 g; 1,54 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a un volumen pequeño (~400 mL) y se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio en agua (1,2 L). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 min, después de lo que la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 5-bromo-2-metoxipirimidin-4-amina (133,7 g, 99,4%).

(c) (E)-3-(4-Amino-2-metoxi-pirimidin-5-il)prop-2-enoato de etilo

Se disolvieron acetato de paladio (II) (1,21 g, 5,5 mmoles) y trifenilfosfina (3,40 g, 13,0 mmoles) en DMF anhidro y libre de oxígeno (53 mL) y se agitó durante 5 min a 30ºC para dar una suspensión naranja. A esta suspensión se añadió una disolución de 5-bromo-2-metoxipirimidin-4-amina (44,1 g, 216 mmoles) en DMF (270 mL), trietilamina (60,2 mL, 432 mmoles) y una disolución de acrilato de etilo (23,5 mL, 216 mmoles) en DMF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100ºC toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó a un pequeño volumen. Se añadió agua (300 mL) y salmuera (300 mL) a la mezcla, seguido por una extracción con acetato de etilo (300 mL, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo:heptano = 2:1 % en v/v) para dar el compuesto del título (38,2 g, 77%).

(d) 2-Metoxi-6,8-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A una disolución agitada de (E)-3-(4-amino-2-metoxi-pirimidin-5-il)prop-2-enoato de etilo (12,52 g, 56,1 mmoles) en metanol (250 mL) se añadió una suspensión de Pd al 10% en carbón (1,19 g) en metanol/etanol = 3/1 % en v/v (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió formiato de amonio (35,3 g, 561 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se puso a reflujo toda la noche. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción, una parte fresca de formiato de amonio (20 g, 317 mmoles) se añadió y la agitación se continuó una noche adicional a reflujo. La mezcla de reacción se filtró sobre Decalite® y el residuo de Pd-C/Decalite® se lavó con diclorometano/metanol = 8/2 % en v/v y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener 9,4 g (94%) de 2-metoxi-6,8-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

(e) 2-Metoxi-5,6,8,9-tetrahidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

Se suspendió 2-metoxi-6,8-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (4,79 g, 26,8 mmoles) en THF (200 mL) en un matraz de tres cuellos (500 mL), equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador de reflujo. La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió hidruro sódico (60% de dispersión en aceite, 1,18 g, 29,4 mmoles) en dos cargas. La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. Se añadió tetrafluoroborato de (1-etoxicarbonilciclopropil)trifenilfosfonio (13,6 g, 29,4 mmoles) y la suspensión resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla 1/1/1 de salmuera/agua/EtOAc (450 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 18,05 g de un aceite naranja. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

(f) 2-Metoxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

A una disolución agitada de 2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (18,05 g, 26,2 mmoles) en diclorometano (100 mL) se añadió ácido acético (3,15 g, 3 mL) y acetato de plomo (IV) (13,9 g, 31,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente después se filtró sobre un filtro PE para eliminar sales de Pb y el residuo de Pb se lavó con 2 x 30 mL de DCM. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 mL). Una disolución de bicarbonato sódico (5%) se añadió hasta pH ~ 8,5. Tanto la fase orgánica como acuosa se filtraron sobre Decalite® para eliminar cualquier sal restante. La fase acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de bicarbonato sódico al 5% (100 mL), agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (heptano:acetato de etilo = 1/0 a 1/1 % en v/v) para dar el compuesto del título (4,74 g, 66% en dos etapas).

(g) 2-Hidroxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

Se añadió yoduro sódico (7,83 g, 52,2 mmoles) a una disolución agitada de 2-metoxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (4,74 g, 17,3 mmoles) en acetonitrilo (150 mL). Se añadió cloruro de trimetilsililo (5,64 g, 6,59 mL) disuelto en acetonitrilo (30 mL) en gotas a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió NaI (1 eq) y se añadió TMS-Cl adicional (0,94 g, 1,1 mmoles) en acetonitrilo (6 mL) en gotas y la reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en 200 mL de DCM/MeOH (4/1) y se extrajo con una mezcla de disolución saturada de tiosulfato sódico (200 mL) y agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con 3x150 mL de DCM/MeOH (4/1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amarillo. El residuo se secó a 40ºC al vacío durante 18 h para dar 3,89 g de 2-hidroxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (86%).

(h) 2-Cloro-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (Intermedio 1)

Se añadió N,N-dimetilanilina (182 mg, 191 uL, 1,50 mmoles) a una disolución de 2-hidroxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (3,89 g, 15,0 mmoles) en acetonitrilo (100 mL). Una disolución de oxicloruro de fósforo (V) (11,5 g, 7,00 mL, 75,0 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) se añadió en gotas a la mezcla de reacción. La suspensión amarilla se calentó durante 4 horas a 65ºC durante lo cual la suspensión se volvió una disolución clara. Después de enfriar, la mezcla se vertió lentamente en una mezcla agitada de amoniaco acuoso al 25% (200 mL, 86,7 eq.) y agua-hielo (250 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 10ºC en 15-20 minutos. Después de agitar durante otros 15 minutos los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en 200 mL de EtOAc y se lavó con salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se concentró *al vacío* para dar un sólido de color crudo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (heptano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1 % en v/v) para dar el compuesto del título (3,05 g, 73%).

Intermedio A

4-Amino-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-benzamida

(a) N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-4-nitro-benzamida

Una mezcla de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1 g, 5,07 mmoles), HATU (2,31 g, 6,1 mmoles) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (1,13 g, 12,7 mmoles) en diclorometano (20 mL) se agitó en baño de hielo-agua fría, y se añadió DiPEA (2,2 mL, 12,7 mmoles). Después de 10 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó posteriormente con disolución de bicarbonato sódico al 5% (3 x 75 mL), agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío* para dar 1,47 g de N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-4-nitro-benzamida en bruto (cuantitativo).

(b) 4-Amino-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-benzamida (Intermedio A)

Una disolución de N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-4-nitro-benzamida (1,46 g, 5,44 mmoles) en EtOH (70 mL) se hidrogenó usando un reactor de flujo continuo H-Cube, Pd al 10%/C, a 30ºC, 1 bar, modo H_2 completo, 1 mL/min. La

disolución resultante se concentró *al vacío* y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (DCM/MeOH/NH_3 al 25% = 10/0/0 a 9/1/0 a 9/0,9/0,1 % en v/v) para dar el compuesto del título (775 mg, 60%).

Intermedio B

2-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

(a) 1-Metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)piperazina

Se añadió N-metilpiperazina (752 µL, 6,79 mmoles) a 4-fluoro-2-metil-1-nitro-benceno (527 mg, 3,39 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 1/0 a 9/1 % en v/v) para dar el compuesto del título (786 mg, 98%).

(b) 2-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Intermedio B)

A una disolución agitada de 1-metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)piperazina (393 mg, 1,67 mmoles) en etanol (10 mL) se añadió una suspensión de Pd al 10% en carbón (35 mg) en etanol (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió formiato de amonio (1,05 g; 16,7 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre Decalite® y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener 268 mg (78%) de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina.

Intermedio 2

Cloruro de 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carbonilo

(a) 2-[2-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

A una suspensión de 2-cloro-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (Intermedio 1, 381 mg, 1,37 mmoles) en n-butanol (11 mL) se añadió 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Intermedio B, 268 mg, 1,3 mmoles) y ácido trifluoroacético (200 µL; 2,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 120ºC bajo radiación microondas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo. Las fracciones que contienen producto se recogieron y se evaporaron para proporcionar 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (211 mg, 35% de rendimiento).

(b) Cloruro de 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carbonilo (Intermedio 2)

A una disolución de 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (211 mg, 0,47 mmoles) en 8 mL de etanol absoluto se añadió a disolución de NaOH 2M (591 µL (2,5 eq.), 1,18 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 65ºC toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se secó a alto vacío. El residuo resultante se disolvió en agua, se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se liofilizó para dar el compuesto del título en bruto.

Se añadió cloruro de tionilo (682 µL, 9,4 mmoles) a una suspensión fría (0ºC) del 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato sódico (242 mg, 0,47 mmoles teóricos) en diclorometano (10 mL). La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 10 mL) para dar cloruro de 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carbonilo como un polvo amarillo/marrón (354 mg, rendimiento en bruto cuantitativo).

Intermedio C

2-Metoxi-4-morfolino-anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe en el intermedio B-a partiendo de morfolina y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (1,3 g, 95%). La 4-(3-metoxi-4-nitro-fenil)morfolina así obtenida (1,3 g, 5,46 mmoles) se disolvió en THF (45 mL) y se añadió ácido acético (5 mL). La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió zinc (7,09 g, 109 mmoles) en pequeñas porciones para mantener la temperatura por debajo de 20ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que el análisis TLC indicara una conversión completa del material de partida, la mezcla se filtró sobre Decalite® y el residuo Zn-Decalite® se lavó con EtOAc (20 mL). Los filtrados combinados se lavaron con una disolución NaOH 1N (25 mL), seguido por agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para dar 2-metoxi-4-morfolino-anilina (1,05 g, 92%).

Intermedio D

2-Metil-6-morfolino-piridin-3-amina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el intermedio B, partiendo de morfolina y 6-cloro-3-nitro-2-picolina para proporcionar el compuesto del título (156,9 mg, 82%).

Intermedio E

2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

(a) N-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 4-bromo-2-cloroanilina (3,0 g, 14,52 mmoles) y carbonato de potasio (6 g, 43,6 mmoles) en DMF (100 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,8 g, 28,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, después de lo cual la mezcla se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/heptano = 1/9 % en v/v) para proporcionar (4-bromo-2-cloro-fenil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 42,3%) como un aceite amarillo/naranja.

(b) N-*Terc*-butoxicarbonil-N-[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de N-(4-bromo-2-cloro-fenil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,23 mmoles), 1-metilpiperazina (166 µL, 1,48 mmoles), acetato de paladio (II) (27,6 mg, 0,12 mmoles), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (119 mg, 0,20 mmoles) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,69 mmoles) en tolueno (20 mL) se calentó a 100ºC durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/0 a 95/5 % en v/v) para proporcionar N-*terc*-butoxicarbonil-N-[2-cloro-4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo (480 mg, 91,6%).

(c) 2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Intermedio E)

Se disolvió N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[2-cloro-4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo (260 mg; 0,61 mmoles) en DCM (4 mL). Se añadió TFA (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se vertió en una disolución de bicarbonato sódico al 5% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro PE y se concentraron *al vacío* para dar un aceite marrón (105 mg, 76%) que se usó sin purificación adicional.

Intermedio F

2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el intermedio B, partiendo de N-metilpiperazina y 2-metoxi-4-fluoronitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 94%).

Intermedio G

2-Etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

(a) 2-Etoxi-4-fluoro-1-nitro-benceno

A una mezcla fría (0ºC) de etanol (0,735 mL), 12,6 mmoles) en THF (15 mL) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 553 mg, 13,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 15 min, después de lo cual una disolución de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (1,38 mL, 12,6 mmoles) en THF (25 mL) se añadió en gotas. Después de agitar durante unos 90 min adicionales a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 100/0 a 85/15 % en v/v) para proporcionar 2-etoxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (2,15 g, 92%).

(b) 1-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-piperazina

Se añadió N-metilpiperazina (603 µL, 5,44 mmoles) a 2-etoxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (500 mg, 2,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (DCM/MeOH = 10/0 a 9/1 % en v/v) para dar el compuesto del título (646 mg, 90%).

(c) 2-Etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Intermedio G)

A una disolución agitada de 1-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-piperazina (265 mg, 1,0 mmoles) en etanol (5 mL) se añadió una suspensión de Pd al 10% en carbón (22 mg) en etanol (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió formiato de amonio (630 mg; 10,0 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre Decalite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió posteriormente en diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener 231 mg (98%) de 2-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina.

Intermedio H

4-(4-Amino-3-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe en el Intermedio B, partiendo de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-metoxi-4-fluoronitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 91%).

Intermedio I

4-(4-Amino-3-metil-fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio C, partiendo de piperazina-1-carboxilato de bencilo y 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (327 mg, cuantitativo).

Intermedio J

2-(Difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

A una disolución de 5-fluoro-2-nitrofenol (500 mg, 3,18 mmoles) en DMF (6 ml) se añadió 2-cloro-2,2-difluoro-acetato sódico (970 mg, 6,36 mmoles) y carbonato disódico (405 mg, 3,82 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100ºC durante 3,5 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió una disolución de HCl 4M hasta que se obtuvo una disolución clara y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaOH 1M, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 10/0 a 8/2 % en v/v) para proporcionar 2-(difluorometoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (493 mg, 75%).

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B, partiendo de N-metilpiperazina y 2-(difluormetoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno para proporcionar 180 mg (80%).

Intermedio K

4-Metil-6-morfolino-piridin-3-amino

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B, partiendo de morfolina y 2-cloro-5-nitro-4-picolina para proporcionar el compuesto del título (122,9 mg, 81,5%).

Intermedio L

4-Amino-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico para proporcionar el compuesto del título (980 mg, 82%).

Intermedio M

4-Amino-3-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A-a, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y ácido 4-amino-3-metilbenzoico para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 70%).

Intermedio N

4-Amino-3-cloro-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A-a, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y ácido 4-amino-3-clorobenzoico para proporcionar el compuesto del título (1,64 g, cuant.).

Intermedio O

4-Amino-3-fluoro-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A-a, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y ácido 4-amino-3-fluorobenzoico para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 16%).

Intermedio P

4-Amino-3-etoxi-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

(a) Ácido 3-etoxi-4-nitrobenzoico

Se agitaron ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (1,50 g, 8,11 mmoles) e hidróxido de potasio (1,05 g, 18,6 mmoles) en etanol (25 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó lentamente a reflujo (10 minutos) durante la que la mezcla de reacción se volvió una disolución roja oscura. Después de 10 minutos de calentamiento a reflujo, y bajo agitación vigorosa precipitó un sólido espeso. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 mL). Después, se añadió una disolución de HCl 2M (9,3 mL) hasta pH <2. El precipitado resultante se agitó de forma vigorosa, se filtró y el residuo se lavó con agua (2 x 10 mL). El residuo se secó a 40ºC al vacío para dar 1,53 g de ácido 3-etoxi-4-nitrobenzoico (89%).

(b) 4-Amino-3-etoxi-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida (Intermedio P)

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y ácido 3-etoxi-4-nitrobenzoico para dar 190 mg de 4-amino-3-etoxi-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida (70%).

Intermedio Q

4-Amino-3-(difluorometoxi)-N-1-metil-4-piperidil)benzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A-a, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y 4-amino-3-(difluorometoxi)benzoato para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 29,5%).

Intermedio R

2-Metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilina

(a) N-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de N-(4-bromo-2-metoxi-fenil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,5 mmoles), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (118 mg, 0,5 mmoles), tetrakis(tri-fenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0,05 mmoles) y carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (4 mL) se calentó a 100ºC bajo radiación microondas durante 20 minutos en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 100/0 a 25/75 % en v/v) para proporcionar N-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo (126,8 mg, 77%).

(b) 2-Metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilina (Intermedio R)

N-[2-Metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo (127 mg, 0,38 mmoles) se disolvió en DCM (2 mL). Se añadió TFA (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *al vacío* para dar un aceite marrón (313 mg) que se usó sin purificación adicional.

Intermedio S

2-Metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilina

(a) 4-(3-Metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metil-piperidina

A una disolución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (750 mg, 4,38 mmoles) en tolueno (10 mL) se añadieron 10 mL de una disolución de KOH al 25%, 4-hidroxi-N-metilpiperidina (1009 mg, 8,76 mmoles) y bromuro de tetra-n-butilamonio (282 mg, 0,876 mmoles). La mezcla se calentó a 60ºC toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 9/1 % en v/v) para obtener el compuesto del título (650 mg, 55,7%).

(b) 2-Metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilina (Intermedio S)

Se añadió Pd al 10%/C (20 mg) como una suspensión en etanol a una disolución de 4-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metilpiperidina (200 mg, 0,75 mmoles) en etanol (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura

ambiente. Se añadió formiato de amonio (473 mg, 7,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a reflujo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Decalite®. El filtrado se concentró *al vacío*, después de lo cual se añadió diclorometano y la fase orgánica se lavó con disolución al 5% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilina (169,5 mg, 95,6%).

Intermedio T

2-Metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio S, partiendo de 1-metilpiperidin-4-ol y 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (151,7 mg, 81%).

Intermedio U

4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxianilina

(a) 2-(3-Metoxi-4-nitrofenoxi)-N,N-dimetil-etanamina

A una disolución fría (0ºC) de N,N-dimetiletanolamina (651 µL, 6,43 mmoles) en THF (5 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 385 mg) de una vez. La suspensión se agitó durante unos 30 min adicionales, después se añadió en gotas 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (1 g, 5,84 mmoles) en 5 mL de THF seco. La disolución se puso a reflujo toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (50 mL cada uno). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de HCl 1M, agua, disolución de bicarbonato sódico al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice en (heptano/acetato de etilo = 9/1 a 1/1 % en v/v) como eluyente para obtener el compuesto del título (720 mg, 51,3%).

(b) 4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilina (Intermedio U)

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Sb para proporcionar el compuesto del título (144,8 mg, 68,9%).

Intermedio V

4-Amino-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio A-a, partiendo de 4-amino-1-metilpiperidina y ácido 4-amino-benzoico para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 16%).

Intermedio W

2-Metil-4-morfolino-anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio C, partiendo de morfolina y 5-fluoro-2-nitrotolueno para proporcionar el compuesto del título (8,77 g, 92%).

Intermedio X

2-Isopropoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio G, partiendo de 1-metilpiperazina y 4-fluoro-2-isopropoxi-1-nitrobenceno para dar 2-isopropoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (337 mg, 50%).

Intermedio Y

2-Metoxi-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio U, partiendo de 1-metilpirrolidin-3-ol y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (199 mg, 84%).

Intermedio Z

3-(4-Amino-3-metil-fenoxi)azetidina-1-carboxilato de bencilo

(a) 3-(3-Metil-4-nitro-fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución fría (0ºC) de N-Boc-3-hidroxi-azetidina (1,84 g, 10,6 mmoles) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 382 mg) en una vez. La suspensión se agitó durante unos 30 min adicionales, después se añadió en gotas 2-nitro-5-fluorotolueno (1,5 g, 9,79 mmoles) en 10 mL de THF seco. La disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó al vació y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (50 mL cada uno). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de HCl 1M, agua, disolución de bicarbonato sódico al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 9/1 a 1/1 % en v/v) para obtener 2,24 g (75,1%) del compuesto del título.

(b) 3-(3-Metil-4-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de bencilo

A una disolución de 3-(3-metil-4-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,24 g, 7,3 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió una disolución 4N de HCl en dioxano (9,1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se co-evaporó dos veces con etanol para dar el compuesto desprotegido (1,7 g, 95%) que se usó sin purificación adicional. A una suspensión agitada de hidrocloruro de 3-(3-metil-4-nitrofenoxi)azetidina (1,7 g, 7,97 mmoles) en DCM (25 mL) se añadió trietilamina (2,8 mL, 20 mmoles). Se añadió N-(benciloxicarboniloxi)-succinimida (2,19 g; 8,77 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió disolución de bicarbonato sódico al 5% a la mezcla de reacción. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 100/0 a 50/50 % en v/v) para obtener 2,17 g (80%) de 3-(3-metil-4-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de bencilo.

(c) 3-(4-Amino-3-metil-fenoxi)azetidina-1-carboxilato de bencilo (Intermedio Z)

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio C, partiendo de 3-(3-metil-4-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título (145,3 mg, 39%).

Intermedio ZA

4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxi-anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio R, partiendo de N-(4-bromo-2-metoxi-fenil)carbamato de *terc*-butilo y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol para proporcionar el compuesto del título (96 mg).

Intermedio ZB

3-(4-Amino-3-metoxi-fenoxi)azetidina-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Z, partiendo de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno y N-Boc-3-hidroxiazetidina para proporcionar el compuesto del título (215,1 mg, 55%).

Intermedio ZC

4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(trideuteriometoxi)anilina

(a) 4-Fluoro-1-nitro-2-(trideuteriometoxi)benceno

A una disolución de 5-fluoro-2-nitrofenol (1,5 g, 9,55 mmoles) en acetona (20 mL) se añadió K_2CO_3 (2,31 g, 16,7 mmoles) a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se añadió yodometano deuterado (0,71 mL, 11,46 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo toda la noche. Después de la concentración de la mezcla de reacción, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó *al vacío* para proporcionar 4-fluoro-1-nitro-2-(trideuteriometoxi)benceno (1,67 g, 100%).

(b) 1-Metil-4-[4-nitro-3-(trideuteriometoxi)fenil]piperazina

4-Fluoro-1-nitro-2-(trideuteriometoxi)benceno (1,67 g, 9,55 moles) y N-metilpiperazina (2,12 mL, 19,1 mmoles) se combinaron en THF (1 mL) y se agitaron durante 18 h a temperatura ambiente. El precipitado amarillo formado después de la adición de agua se filtró, se lavó con agua y se secó *al vacío* para proporcionar 1-metil-4-[4-nitro-3-(trideuteriometoxi)fenil]piperazina (1,67 g, 80,7%).

(c) 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(trideuteriometoxi)anilina (Intermedio ZC)

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B etapa b, partiendo de 1-metil-4-[4-nitro-3-(trideuteriometoxi)fenil]piperazina para proporcionar el compuesto del título (177,8 mg).

Intermedio ZD

2-Metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B, partiendo de N-metilpiperazina y 6-cloro-3-nitro-2-picolina para proporcionar el compuesto del título (188,9 mg, 92%).

Intermedio ZE

4-(4-Amino-3-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B-a, partiendo de piperazina-1-carboxilato de bencilo y 2-metoxi-4-fluoronitrobenceno. Después de la reducción usando el procedimiento descrito para el Intermedio C, el compuesto del título se obtuvo (1,2 g, 95%).

Intermedio ZF

4-Metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin 5-amina

(a) 2-Cloro-4-metoxi-5-nitropirimidina

A una disolución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,00 g; 5,2 mmoles) en metanol (30 mL) se añadió en gotas una disolución de metóxido sódico (278 mg, 5,2 mmoles) en metanol (5 mL) a -10ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -10ºC. Se añadió ácido acético (5 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la mezcla el residuo se repartió entre disolución de $NaHCO_3$ al 5% y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 4/1 % en v/v) para obtener 281,9 mg (29%) de 2-cloro-4-metoxi-5-nitro-pirimidina.

(b) 4-Metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-amina (Intermedio ZF)

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B etapa b, partiendo de 2-cloro-4-metoxi-5-nitro-pirimidina y N-metilpiperazina para proporcionar el compuesto del título (212,8 mg, 89%).

Intermedio ZG

2-Metoxi-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B, partiendo de N-metilpiperazina y 5-fluoro-4-metil-2-nitroanisol para proporcionar el compuesto del título (94,4 mg, cuant.).

Intermedio ZH

4-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B-a, partiendo de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de bencilo y 2-metoxi-4-fluoronitrobenceno. Después de la reducción usando el procedimiento descrito para el Intermedio C, el compuesto del título se obtuvo (295,4 mg, 97%).

Intermedio ZI

N4-[3-(Dimetilamino)propil]-2-metoxi-N4-metil-benceno-1,4-diamina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio B, partiendo de N,N',N'-trimetilpropano-1,3-diamina y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (148,8 mg, 94%).

Intermedio ZJ

2-Metoxi-4-[2-metoxietoxi)anilina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio S, partiendo de 2-metoxietanol y 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno para proporcionar el compuesto del título (113,4 mg, cuant.).

Intermedio Aa

1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

(a) 1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-4-nitropirazol

A una disolución de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (2,5 g, 17,7 mmoles) y carbonato de cesio (6,06 g, 18,6 mmoles) en DMF (50 mL) se añadió 2-bromoetilmetiléter (2,59 g, 1,75 mL, 18,6 mmoles). La mezcla se calentó a 100ºC durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/heptanos = 1/4 % en v/v) para proporcionar 1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-4-nitropirazol (2,66 g, 75,4% como un sólido cristalino blanco.

(b) 1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

Se disolvió 1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-4-nitropirazol (245 mg, 1,22 mmoles) en metanol (25 mL). La disolución resultante se hidrogenó usando un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube, Pd al 10%/C, a 30ºC, 8-10 bar, 1 mL/min, modo H_2 completo. La disolución resultante se concentró *al vacío* para dar 208 mg (rendimiento cuant.) del compuesto del título como un aceite marrón claro.

Intermedio Ab

3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-amino

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Aa-b, partiendo de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol para dar 110 mg de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (cuant.).

Intermedio Ac

3,5-Dietil-1H-pirazol-4-amina

(a) 3,5-Dietil-1H-pirazol

A una disolución de 3,5-heptanodiona (2 g, 15,6 mmoles) e hidrato de hidracina (0,77 g, 15,8 mmoles) en agua (10 mL) se añadió ácido acético (1 gota) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,8 g del compuesto del título. Este compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

(b) 3,5-Dietil-4-nitro-1H-pirazol

A una mezcla fría (0ºC) de 3,5-dietil-1H-pirazol (1,8 g, 14,5 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) se añadió lentamente, bajo agitación vigorosa, HNO_3 fumante (4,35 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 60ºC. La mezcla se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, después se añadió cuidadosamente a una disolución saturada fría en hielo de bicarbonato sódico y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron *al vacío* para dar: 2,52 g de 3,5-dietil-4-nitro-1H-pirazol.

(c) 3,5-Dietil-1H-pirazol-4-amina (Intermedio Ac)

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Aa-b, partiendo de 3,5-dietil-4-nitro-1H-pirazol para dar 3,5-dietil-1H-pirazol-4-amina (174 mg, 71%).

Intermedio Ad

5-Cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-amina

(a) 5-Cloro-1,3-dimetil-4-nitro-pirazol

A una mezcla fría (0ºC) de 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol (1 g, 7,66 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (750 µl) se añadió lentamente, bajo agitación vigorosa, HNO_3 fumante (2,1 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 60ºC. La mezcla se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, después se añadió cuidadosamente a una disolución saturada fría en hielo de bicarbonato sódico y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo después tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron *al vacío* para dar 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol (1,1 g, 82%).

(b) 5-Cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-amina (Intermedio Ad)

A una disolución agitada de 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol (146 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) se añadió ácido acético (1,1 mL, 16 mmoles). La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió zinc (1,31 g, 20 mmoles) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura por debajo de 20ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que el análisis TLC indicara una completa conversión del material de partida la mezcla se filtró sobre Decalite® y el residuo de Zn-Decalite® se lavó con DCM/MeOH 9:1. Los filtrados combinados se lavaron con una disolución de $NaHCO_3$ al 5% seguido por agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (78 mg, 53%).

Intermedio Ae

3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Aa, partiendo de 2-bromoetilmetiléter y 3,5-dietil-4-nitro-1H-pirazol para dar 3,5-dietil-1H-pirazol-4-amina (143 mg, 36%).

Intermedio Af

1-(4-Amino-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

(a) 1-(3,5-Dimetil-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

A una disolución de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (706 mg, 5 mmoles) y DBU (1,49 mL, 10 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se añadió óxido de isobutileno (669 µL, 7,5 mmoles). La mezcla se calentó a 65ºC durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de HCl 1M, agua y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc = 100/0 a 60/40 % en v/v) para proporcionar 1-(3,5-dimetil-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (799 mg, 75%).

(b) 1-(4-Amino-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (Intermedio Af)

Este compuesto se preparó de una manera análoga a como se describe para Intermedio B etapa b, partiendo de 1-(3,5-dimetil-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol para proporcionar el compuesto del título (229 mg, 39%).

Intermedio Ag

3-Etil-5-metil-isoxazol-4-amina

(a) N-(3-Etil-5-metil-isoxazol-4-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió difenilfosforilazida (2,51 mL, 11,6 mmoles) a una disolución de ácido 3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (1,5 g, 9,67 mmoles), trietilamina (2,7 mL, 19,3 mmoles), y terc-butilalcohol (0,92 mL, 9,67 mmoles) en tolueno (50 mL) y se agitó durante 4 h a 100ºC. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se absorbió en EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice en heptano/acetato de etilo = 10/0 a 7/3 % en v/v como eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del título se acumularon y se evaporaron para obtener el compuesto del título. (1,67 g, 76,3%).

(b) 3-Etil-5-metil-isoxazol-4-amina (Intermedio Ag)

N-(3-Etil-5-metil-isoxazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,2 mmoles) se disolvió en TFA/diclorometano = 1/1 % en v/v (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se disolvió en metanol y después se filtró sobre una columna SCX-2. Después de enjuagar la columna con metanol, el producto deseado se eluyó con una disolución de amoniaco 0,7N/metanol. El eluido resultante se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (302,7 mg, 92%).

Intermedio Ah

1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

(a) 1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-4-nitro-pirazol

A una disolución fría (0ºC) de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (250 mg, 1,77 mmoles), trietilenglicol-monometiléter (482 µL, 3,01 mmoles) y trifenilfosfina (789 mg, 3,01 mmoles) en THF (10 mL) se añadió en gotas una disolución de DEAD al 40% en tolueno (1,31 mL, 3,01 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió acetato de etilo y se lavó con disolución de NaCl al 10%. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 99/1 a 95/5 % en v/v) para proporcionar 1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-4-nitropirazol (1,7 g, en bruto) que se usó directamente en la siguiente etapa.

(b) 1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-amina (Intermedio Ah)

1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-4-nitropirazol (1,5 g, 1,77 mmoles teor.) se disolvió en THF (15 mL) y se añadió ácido acético (1,6 mL). La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió zinc (2,3 g, 35,4 mmoles) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura por debajo de 20ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

toda la noche. Después del análisis TLC que indicó una completa conversión del material de partida, la mezcla se filtró sobre Decalite® y el residuo Zn-Decalite® se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con una disolución NaOH 1N, seguido por agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol y después se filtró sobre una columna SCX-2. Después de enjuagar la columna con metanol, el producto deseado se eluyó con una disolución de amoniaco 0,7N/metanol para dar el compuesto del título (340,1 mg, 74,7%).

Intermedio Ai

3-(4-Amino-3,5-dimetil-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para el intermedio Ah, partiendo de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol y 1-Boc-3-hidroxiazetidina para dar 261,1 mg de 3-(4-amino-3,5-dimetil-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cuant.).

Intermedio Aj

3,5-Dimetil-1-(oxetan-2-ilmetil)pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Intermedio Ah, partiendo de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol y 2-hidroximetiloxetano para dar 116 mg de 3,5-dimetil-1-(oxetan-2-ilmetil)pirazol-4-amina (36,2%).

Intermedio Ak

3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Aa, partiendo de 3,5-dietil-4-nitro-1H-pirazol (Intermedio Ac-b) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)-etano para dar 290 mg de 3,5-dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-amina (72,2%).

Intermedio Al

3,5-Dietil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Aa, partiendo de 3,5-dietil-4-nitro-1H-pirazol (Intermedio Ac-b) y oxetan-3-iléster de ácido toluen-4-sulfónico para dar 165 mg de 3,5-dietil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-amina (47,7%).

Intermedio Am

1-(2-Dimetilaminoetil)-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio Ah, partiendo de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol y N,N-dimetiletanolamina para dar 380,4 mg de 1-(2-dimetilaminoetil)-3,5-dimetil-pirazol-4-amina (cuant.).

Ejemplo 1

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

(a) 2-[4-[(2-Hidroxi-2-metil-propil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

2-Cloro-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (Intermedio 1, 200 mg, 0,72 mmoles), 4-amino-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-bezamida (Intermedio A, 172 mg, 0,72 mmoles) y carbonato de cesio (937 mg; 2,89 mmoles) se suspendieron en dioxano (20 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla a 30ºC durante 5 minutos seguido por la adición de 9,9-bis-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (41,7 mg, 72 µmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (33,0 mg, 36 µmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 20 horas

bajo un flujo de gas de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo/agua/salmuera = 1/1/1 % en v/v (50 mL) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 15 min. Después de la filtración sobre Decalite® la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con agua (40 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (DCM/MeOH = 10/0 a 9/1 % en v/v) para dar el compuesto del título (190 mg, 55,3%).

(b) N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]inolizina-7-carboxamida

Se añadió LiHDMS (1M en THF/etilbenceno, 0,61 mL, 0,61 mmoles) a una disolución fría (0ºC) de 2,6-dimetilanilina (38,5 µL, 0,31 mmoles) en THF (1 mL). Después de 15 minutos de agitación a 0ºC, se añadió en gotas 2-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (50 mg, 0,10 mmoles) en THF (3 mL) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a 0ºC durante 90 min a 0ºC. Se añadió LiHMDS adicional (100 µL) en gotas a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con 20 mL de disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo. Las fracciones que contenían producto se recogieron y liofilizaron para proporcionar N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (10 mg, 18%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,432 min; m/z 555,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

A una suspensión de cloruro de 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carbonilo (Intermedio 2, 52 mg, 0,07 mmoles teor.) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 2-cloro-6-metilanilina (15 µL, 0,12 mmoles) y una cantidad catalítica de 4-DMAP. La mezcla de reacción se agitó a 50ºC toda la noche. Después de la evaporación del disolvente el producto en bruto se purificó por HPLC preparativo. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron *al vacío*. El residuo se repartió entre diclorometano y disolución de $NaHCO_3$ al 5%. La fase orgánica se separó sobre un filtro PE y se evaporó para proporcionar 28 mg del compuesto del título (74% de rendimiento). Datos: LCMS (B) R_t: 9,852 min; m/z 542,2/544,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 3

N-(2-bromo-6-metil-fenil)-2-(2-metoxi-4-morfolino-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio C como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 17%). Datos: LCMS (A) R_t: 8,031 min, m/z 587,1/589,1 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 4

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su cloruro de ácido correspondiente, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando 4-(4-metilpiperazino)anilina comercialmente disponible como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 6-etil-o-toluidina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 58%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,456 min; m/z 522,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando el Intermedio D como material de partida. El cloruro de

ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 58%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,991; m/z 530,2/532,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 6

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio E como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 11%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,886 min; m/z 562,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-fluoro-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Ejemplo 1-a e Intermedio 2, usando Intermedio O como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 20%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,469 min; m/z 568,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

2-[2-Cloro-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-N-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando el Intermedio N como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg, 10%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,222 min; m/z 612,2/614,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Se preparó ácido 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxílico, de una manera análoga a como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio B.

Se disolvió ácido 2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxílico (26 mg, 0,06 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). Se añadieron HATU (25 mg, 0,066 mmoles) y trietilamino (25 µL, 0,178 mmoles) posteriormente y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 3,5-dietil-1H-pirazol-4-amino (7 mg, 0,07 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de acetato de etilo/agua/salmuera 1/1/1 y se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14,0 mg, 43%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,530 min; m/z 540,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de

ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-metoxi-6-metil-anilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16,1 mg, 29,1%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,925 min; m/z 554,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

N-(2,6-Diisopropilfenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-diisopropilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (15,9 mg, 35,7%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,686; m/z 594,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

N-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 3,5-dimetilisoxazol-4-amina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (24,4 mg, 46,1%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,408 min; m/z 529,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio T como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ae según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 27%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,531 min; m/z 613,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

2-[2-Etoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-N-(2-etil-6-metil-fenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Ejemplo 1-a y el Intermedio 2, usando el Intermedio P como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 6-etil-o-toluidina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,3 mg, 14%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,313 min; m/z 608,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15

N-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ab según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14,1 mg, 37%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,902 min; m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 9 usando Intermedio H como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, se realizó la purificación usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg, 28%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,140 min; m/z 572,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster de ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 9, usando Intermedio H como material de partida. El éster de ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1. Después de la desprotección del grupo Boc, se realizó la purificación usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 52%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,268 min; m/z 524,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 9, usando Intermedio H como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 32%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,065 min; m/z 542,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 9 y que usa Intermedio H como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ae de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 32%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,146 min; m/z 600,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(4-meteilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1 usando Intermedio F como material de partida. El éster se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,5 mg, 23,2%). Datos: LCMS (C) R_t: 12,686 min; m/z 566,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La

purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 36%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,319 min; m/z 557,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

2-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,4,6-trimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 26%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,240 min; m/z 552,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

N-[2-(Hidroximetil)-6-metil-fenil]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con (2-amino-3-metil-fenil)metanol según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 10%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,876 min; m/z 554,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

N-(2-Fluoro-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-fluoro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21,4 mg, 39,6%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,878 min; m/z 542,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25

N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,9 mg, 28,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,790 min; m/z 559,2/561,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 26

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (25,0 mg, 42,7%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,128 min; m/z 586,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27

N-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ab según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14,0 mg, 26,5%). Datos: LCMS (B) Rt: 7,146 min; m/z 528,3 (M+H)+.

Ejemplo 28

N-(5-Cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ad según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 29%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,563 min; m/z 562,2/564,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 29

N-(2-Etilfenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-etilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 26%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,708 min; m/z 538,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

N-(2,6-Difluorofenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-difluoroanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (20,5 mg, 37,5%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,607 min; m/z 546,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio G como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 37%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,939 min; m/z 570,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

2-[2-Etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-N-(2-etil-6-metil-fenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio G como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 6-etil-o-toluidina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La

purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 9%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,636 min; m/z 566,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio J como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (9,6 mg, 23%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,864 min; m/z 592,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio K como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, 17,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,575 min; m/z 510,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1-a y el Intermedio 2, usando Intermedio L como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg, 21%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,000 min; m/z 600,2/602,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 36

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1-a y el Intermedio 2, usando Intermedio M como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg, 11%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,332 min; m/z 592,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

2-[2-(Difluorometoxi)-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihiropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1-a y el Intermedio 2, usando Intermedio Q como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 12%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,282 min; m/z 616,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

(a) 2-(4-Bromo-2-metoxi-anilino)-N-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando 4-bromo-2-metoxianilina disponible comercialmente como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (50 mg).

(b) N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-metoxi-anilino)-N-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (22,6 mg, 0,041 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (17,2 mg, 0,083 mmoles), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), complejo con diclorometano (3,4 mg) y carbonato de potasio (28,3 mg, 0,205 mmoles) en dioxano/agua (1,5 mL/0,3 mL) se calentó en un microondas a 140ºC durante 60 minutos en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (15,2 mg, 38%). Datos: LCMS (B) R_t: 17,769 min; m/z 548,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo la reacción posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 37,7%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,129 min; m/z 553,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 6-etil-o-toluidina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg, 21,9%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,778 min; m/z 567,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg, 28,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,395 min; m/z 573,2/575,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 42

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,8 mg, 27,3%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,527 min; m/z 617,2/619,2 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 43

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usado la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,6 mg, 33,6%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,578 min; m/z 581,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16,9 mg, 40,1%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,940 min; m/z 601,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio T como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14,2 mg, 40%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,765 min; m/z 537,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio T como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10,5 mg, 26%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,077 min; m/z 557,2/559,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 47

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio T como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac según los procedimientos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 19%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,307 min; m/z 555,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48

2-[4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihiropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2.

La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16,7 mg, 52,9%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,556 min; m/z 527.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (15,6 mg, 52,9%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,566 min; m/z 547,2/549,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 50

2-[4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-N-(2-etil-6-metil-fenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 6-etil-o-toluidina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,2 mg, 53,1%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,075 min; m/z 541,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (9,38 mg, 26,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,760 min; m/z 590,2/592,2 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 52

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,54 mg, 16,6%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,832 min; m/z 555,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, 41,0%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,189 min; m/z 545,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

2-[4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio U como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18,3 mg, 53,2%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,234 min; m/z 575,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1-a y el Intermedio 2, usando Intermedio V como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (3,7 mg, 17%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,254 min; m/z 578,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metil-4-morfolino-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboximida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster de etilo, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 2a, usando Intermedio W. El éster se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1b. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 22%). Datos: LCMS (B) R_t: 13,950 min; m/z 509,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-isopropoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboximida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio X como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 6-etil-o-toluidina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 28%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,031 min; m/z 580,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio I como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 64%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,706 min; m/z 508,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio Y como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8,1 mg, 25%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,158 min; m/z 567,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60

N-(2,6-Dimetilfenil)-2,[2-metoxi-4-[(1-metil-3-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

(a) Ácido 4-[(7-etoxicarbonil-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizin-2-il)amino]-3-metoxi-benzoico

Este compuesto se preparó, de una manera análoga a como se describe par el Intermedio 1a, usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico como material de partida. Rendimiento: 160 mg (43,5%).

(b) 2-[2-Metoxi-4-[(1-metil-3-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

A una suspensión agitada de ácido 4-[(7-etoxicarbonil-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizin-2-il)amino]-3-metoxi-benzoico (80 mg, 0,20 mmoles) y dihidrocloruro de 3-amino-1-metilpiperidina (36,6 mg, 0,20 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió DiPEA (139 µL, 0,84 mmoles). La disolución resultante se enfrió a 0ºC y se añadió HATU (83,6 mg, 0,22 mmoles). El enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se añadió en gotas a una mezcla agitada vigorosamente de EtOAc/agua/salmuera 1/1/1 (30 mL). La fase acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (70 mg, 70%).

(c) N-(2,6-dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-3-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

La saponificación del 2-[2-metoxi-4-[(1-metil-3-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo en bruto y la posterior reacción con cloruro de tionilo como se describe para el Intermedio 2b proporcionó el correspondiente cloruro de ácido. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8,4 mg, 19%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,406 min; m/z 580,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

N-(2,6-Diclorofenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dicloroanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 20,7%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,404 min; m/z 578,2 $(M+H)^+$ (patrón de cloruro).

Intermedio 3

2-Cloropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato

(a) 2-Metoxipirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

DDQ (1,53 g, 6,76 mmoles) se añadió a una disolución agitada de 2-metoxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (1,54 g, 5,63 mmoles) en DCM (50 mL). La mezcla de reacción agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Una cantidad adicional de 200 mg de DDQ se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante otros 7 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró *al vacío* a un pequeño volumen. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (heptano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1 % en v/v) para dar el compuesto del título (750 mg, 50%).

(b) 2-Hidroxipirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo

Se añadió yoduro sódico (1,24 g, 8,29 mmoles) a una disolución agitada de 2-metoxi-pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (750 mg, 2,76 mmoles) en acetonitrilo (19 mL). Una disolución de cloruro de trimetilsililo (896 mg, 1,05 mL) en acetonitrilo (3 mL) se añadió en gotas a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió yoduro sódico adicional (3,33 g), TMS-Cl (2,4 g, 2,8 mL) en acetonitrilo (6 mL) en gotas y la reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El

residuo se suspendió en 200 mL de DCM/MeOH (4/1) y se extrajo con una mezcla de una disolución saturada de tiosulfato sódico (50 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH (4/1, 2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se trituró en acetato de etilo en ebullición (50 mL). Después del enfriamiento el sólido se agitó 1h a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se secó a 40ºC al vacío para dar 1,0 g de 2-hidroxi-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo en bruto (rendimiento cuant.).

(c) 2-Cloropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (Intermedio 3)

Se añadió N,N-dimetilanilina (47 mg, 50 µL, 1,50 mmoles) a una disolución de 2-hidroxipirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,89 mmoles) en acetonitrilo (30 mL). Una disolución de oxicloruro de fósforo (V) (2,99 g, 1,81 mL, 19,5 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) se añadió en gotas a la mezcla de reacción. La suspensión marrón/roja se calentó a 65ºC durante 4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se vertió lentamente en una mezcla agitada de amoniaco acuoso al 25% (50 mL) y hielo-agua (100 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 10ºC. Después de agitación durante otros 15 minutos etilo la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron, posteriormente, con agua (50 mL), HCl 0,2N (50 mL), salmuera (25 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (heptano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1 % en v/v) para dar 200 mg del compuesto del título.

Ejemplo 62

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, partiendo del Intermedio 3 y el Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 45%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,491 min; m/z 551,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio B como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 47%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,602 min; m/z 522,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio B como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-etil-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 65%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,303 min; m/z 536,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio B como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 73%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,914 min; m/z 586,2/588,2 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 66

N-(2,6-Diclorofenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio B como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dicloroanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 36%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,770 min; m/z 562,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 67

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio B como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 34%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,954 min; m/z 550,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio D como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (9,6 mg, 27%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,844 min; m/z 510,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio D como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-etil-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,2 mg, 30,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,599 min; m/z 524,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio D como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 30%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,151 min; m/z 574,2/576,2 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 71

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, partiendo del Intermedio 3 y el Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (0,7 mg). Datos: LCMS (A) R_t: 6,446 min; m/z 564,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-etil-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,8 mg, 32,2%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,836 min; m/z 552,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18,1 mg, 30%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,427 min; m/z 602,2/604,2 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 74

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster de etilo, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 3 y el Intermedio H como material de partida. El éster de etilo se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Después de la desprotección del grupo Boc usando TFA al 50%/diclorometano, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (1,4 mg, 5%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,283 min; m/z 524,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster de etilo, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 1 y el Intermedio H como material de partida. El éster de etilo se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Después de la desprotección del grupo Boc usando TFA al 50%/diclorometano, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (0,9 mg, 4%). Datos: LCMS (A) R_t: 5,794 min; m/z 544,2/546,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 76

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster de etilo, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 1 y el Intermedio H como material de partida. El éster de etilo se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Después de la desprotección del grupo Boc usando TFA al 50%/diclorometano, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (20,7 mg, 72%). Datos: LCMS (A) R_t: 6,213 min; m/z 552,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se aisló como un producto secundario durante la purificación con HPLC preparativo de Ejemplo 76 para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 7%). Datos: LCMS (A) R_t: 6,512 min; m/z 550,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio I como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 81%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,831 min; m/z 528,2/530,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 79

N-(2,6-Diclorofenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio I como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dicloroanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 96%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,853 min; m/z 548,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 80

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio I como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 40%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,916 min; m/z 536,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio I como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-bromo-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 51%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,922 min; m/z 572,2/574,2 $(M+H)^+$ (patrón bromuro).

Ejemplo 82

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamido

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio I como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-etil-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 77%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,361 min; m/z 522,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metil-4-morfolino-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente éster de etilo, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2a, usando Intermedio W. El éster se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1b. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 13%). Datos: LCMS (B) R_t: 15,695 min; m/z 537,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio Y como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 12%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,832 min; m/z 539,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[4-(1-metil-4-piperidil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando 4-(1-metil-piperidin-4-il)-anilina comercialmente disponible como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18,3 mg, 44%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,405 min; m/z 555,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio J como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-6-metilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,2 mg, 41%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,569 min; m/z 594,2/596,2 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 87

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente bromuro, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Ejemplo 38-a, usando 4-bromo-2-etilanilina como material de partida. El bromuro se hizo reaccionar posteriormente con N-metilpiperazina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 38-b. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 15%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,136 min; m/z 564,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-[4-[3-(dimetilamino)propil-metil-carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Ejemplo 60, usando N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ae según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 20%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,220 min; m/z 658,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 89

2-[4-(Azetidin-3-iloxi)-2-metil-anilino]-N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio Z como material de partida. El cloruro de

ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,6 mg, 17%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,975 min; m/z 543,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90

2-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxi-anilino]-N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZA como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (16,2 mg, 46%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,477 min; m/z 583,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91

2-[4-(Azetidin-3-iloxi)-2-metoxi-anilino]-N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZB como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (12,8 mg, 25%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,441 min; m/z 559,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92

2-[4-(Azetidin-3-iloxi)-2-metoxi-anilino]-N-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZB como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8,9 mg, 19%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,324 min; m/z 529,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

2-[4-(Azetidin-3-iloxil)-2-metoxi-anilino]-N-[3,5-dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZB como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ae según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14,9 mg, 34%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,618 min; m/z 587,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio R como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg, 21%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,704 min; m/z 596,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95

N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, partiendo de Intermedio 3 y el Intermedio S como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 32%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,796 min; m/z 599,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, partiendo del Intermedio 3 y el Intermedio ZE como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 61%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,058 min; m/z 570,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, partiendo del Intermedio 3 y el Intermedio ZE como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ac según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg, 39%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,908 min; m/z 540,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

N-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZE como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Af según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg, 28%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,882 min; m/z 586,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trideuteriometoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZC como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (14,6 mg, 23%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,878 min; m/z 569,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trideuteriometoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZC como material de partida. El cloruro de

ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ae según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,2 mg, 25%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,443 min; m/z 617,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[[2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZD como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 27%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,187 min; m/z 571,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

2-[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-N-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se aisló como un producto secundario a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 20 usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (9,1 mg). Datos: LCMS (B) R_t: 14,555 min; m/z 601,3/603,3 $(M+H)^+$ (patrón cloruro).

Ejemplo 103

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

(a) 2-(4-Bromo-2-metoxi-anilino)-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando 4-bromo-2-metoxianilina disponible comercialmente como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título (1,35 g, 84%).

(b) 2-(4-Ciano-2-metoxi-anilino)-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-didhidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

A una disolución de 2-(4-bromo-2-metoxi-anilino)-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (1,35 g, 2,6 mmoles) y cianuro de zinc (321 mg, 2,73 mmoles) en DMF (4 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (300 mg, 0,26 mmoles). La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 170ºC bajo radiación microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,05 g, 87%).

(c) Ácido 4-[[7-[(2,6-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizin-2-il]amino]-3-metoxi-benzoico

A una suspensión agitada de 2-(4-ciano-2-metoxi-anilino)-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (750 mg, 1,61 mmoles) en MeOH (25 mL) se añadió una disolución de hidróxido de potasio (453 mg, 8,07 mmoles) en agua (12,5 mL). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 120ºC bajo radiación de microondas. Después de la evaporación de la fracción de metanol, la fase acuosa resultante se aciduló mediante la adición de disolución HCl 2N hasta pH ~2. Después de la extracción con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro PE para dar 330 mg del compuesto del título (rendimiento: 42%).

(d) N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) e hidrocloruro de 4-aminotetrahidropirano, usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo

9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 18%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,407 min; m/z 567,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104

2-[4-(Azetidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y 3-amino-1-N-Boc-azetidina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 20%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,597 min; m/z 538,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 17) y ácido metoxiacético, usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 49%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,973 min; m/z 596,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[[4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZF como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,9 mg, 20%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,658 min; m/z 588,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 107

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[[4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZF como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (3,1 mg, 11%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,119 min; m/z 568,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

N-(3-Etil-5-metil-isoxazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ag de una manera análoga a los descritos para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,3 mg, 45%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,102 min; m/z 543,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietill)pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ae de una manera análoga a los descritos para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21,5 mg, 76%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,108 min; m/z 614,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 110

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[4-(3-fluorociclobutanocarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 17) y ácido 3-fluorociclo-butanocarboxílico, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 99%). Datos: LCMS (B) R_t: 15,532 min; m/z 624,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(3-metiloxetano-3-carbonil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 17) y ácido 3-metil-oxetano-3-carboxílico, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 17%). Datos: LCMS (B) R_t: 13,824 min; m/z 622,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112

2-[4-[4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 17) y ácido ciclopropano-carboxílico, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 49%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,744 min; m/z 592,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

2-[4-(4-Butilsulfonilpiperazin-1-il)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

A una disolución agitada de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (Ejemplo 17, 20 mg, 0,038 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió trietilamina (18 µL, 0,13 mmoles) y cloruro de butano-1-sulfonilo (5 µL, 0,042 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 13%). Datos: LCMS (B) R_t: 17,533 min; m/z 644,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[4-(etilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

A una disolución agitada de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (Ejemplo 17, 20 mg, 0,038 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió isocianatoetano (4 µL, 0,042 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 99%). Datos: LCMS (B) R_t: 13,414 min; m/z 595,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZG como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aa según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (19,2 mg, 29%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,296 min; m/z 600,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(3-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZH como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (12,2 mg, 17%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,915 min; m/z 566,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[[(3S,4R)-3-metoxi-4-piperidil]carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y (3S,4R)-4-amino-1-Boc-3-metoxi-piperidina, usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (2,7 mg, 7%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,799 min; m/z 596,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[[(3S,4R)-3-fluoro-4-piperidil]carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y (3S,4R)-4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 5%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,671 min; m/z 584,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

2-[4-[(4-cis-Aminociclohexil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) e hidrocloruro de 1-N-Boc-cis-1,4-ciclohexildiamina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,6 mg, 15%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,581 min; m/z 580,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-(isopropilcarbamoil)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) e hidrocloruro de isopropilamina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, 8%). Datos: LCMS (B) R_t: 15,663 min; m/z 525,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[[(1R,5S)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-6-il]carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) e hidrocloruro de (1R,5S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 15%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,186 min; m/z 565,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y morfolino, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg, 15%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,262 min; m/z 553,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y 1,1-dióxido de tiomorfolina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10,5 mg, 14%). Datos: LCMS (B) R_t: 13,936 min; m/z 601,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-(4-etil-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y dihidrocloruro de 1-etil-1,4-diazepan, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,4 mg, 7%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,510 min; m/z 594,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 125

2-[4-[(3,3-Difluorociclobutil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) e hidrocloruro de 3,3-difluorociclobutanamina, usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg, 7%).Datos: LCMS (B) R_t: 16,415 min; m/z 573,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126

2-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y ciclopropilamina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg, 10%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,833 min; m/z 523,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(2-metoxietilcarbamoil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y 2-metoxietilamina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, 8%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,283 min; m/z 541,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 128

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[2-(1-piperidil)etilcarbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) y 2-(1-piperidil)etanamina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 5%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,340 min; m/z 594,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 129

2-[4-(4-Ciano-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizino-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido carboxílico (Ejemplo 103-c) e hidrocloruro de 4-metilpiperidina-4-carbonitrilo, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 9/1 % en v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,9 mg, 5%). Datos: LCMS (B) R_t: 15,853 min; m/z 590,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 130

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(3-metilazetidina-3-carbonil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 17) y ácido 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-azetidina-3-carboxílico, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 39%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,186 min; m/z 621,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131

2-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-metoxi-anilino]-N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 16) y ácido acético, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 45%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,096 min; m/z 614,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 132

2-[4-[4-(3-Fluorociclobutanocarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-N-[1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 16) y ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 20%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,238 min; m/z 672,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 133

N-(2-Ciano-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2-amino-3-metilbenzonitrilo según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó por cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 9/1 % en v/v) para proporcionar el compuesto del título (8,3 mg, 10%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,090 min; m/z 549,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[4-[3-(dimetilamino)propil-metil-amino]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZI como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,6 mg, 14%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,601 min; m/z 582,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

2-[4-[3-(Dimetilamino)propil-metil-amino]-2-metoxi-anilino]-N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZI como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ah según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg, 11%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,660 min; m/z 690,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(2-metoxietoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZJ como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dietilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, 30%). Datos: LCMS (B) R_t: 17,314 min; m/z 542,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(2-metoxietoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZJ como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ah según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, 13%). Datos: LCMS (B) R_t: 12,186 min; m/z 650,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

N-[1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ah según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,6 mg, 28,6%). Datos: LCMS (B) R_t: 6,985 min; m/z 674,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

N-[1-(azetidin-3-il)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ai según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6,9 mg, 19,7%). Datos: LCMS (B) R_t: 4,784 min; m/z 583,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140

N-[3,5-Dimetil-1-(oxetan-2-ilmetil)pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Aj según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó por cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol =99/1 a 9/1 % en v/v) para proporcionar el compuesto del título (22,1 mg, 61,6%). Datos: LCMS (B) R_t: 6,495 min; m/z 598,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141

N-[3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ak según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 54,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,845 min; m/z 658,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

N-[3,5-Dietil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Al según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó por cromatografía rápida en el gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 9/1 % en v/v) para proporcionar el compuesto del título (23,8 mg, 64,8%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,412 min; m/z 612,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

N-[1-(2-Dimetilaminoetil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Am según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg, 32,0%). Datos: LCMS (B) R_t: 4,944 min; m/z 599,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

N-(2,6-Dimetil-fenil)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente cloruro de ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio J como material de partida. El cloruro de ácido se hizo reaccionar posteriormente con 2,6-dimetilanilina según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 27%). Datos: LCMS (B) R_t: 11,461 min; m/z 574,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

A una disolución agitada de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida (Ejemplo 17, 37 mg, 0,063 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió 2-isocianatopropano (8 µL, 0,07 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 16%). Datos: LCMS (B) R_t: 14,299 min; m/z 609,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

Ensayo de quinasa bioquímica

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos en la actividad de enzima TTK, se usó el ensayo IMAP® (Molecular Devices). Los compuestos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO) y posteriormente en DMSO al 4% en tampón de reacción IMAP, que consiste en Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, Tween-20 al 0,01%, NaN_3 al 0,1% y ditiotreitol (DTT) recién preparado 1 mM. La disolución del compuesto se mezcló con un volumen igual de enzima TTK de longitud completa (Life Technologies, núm. de cat. PV 3792) en tampón de reacción IMAP. Después de la pre-incubación de 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente, se añadió péptido sustrato derivado de MBP marcado con fluoresceína (Molecular Devices, núm. de cat. RP 7123), seguido por ATP para comenzar la reacción. La concentración de enzima final fue 3,9 nM la concentración de sustrato final 50 nM y la concentración de ATP final fue 5 µM. La reacción se dejó proceder durante 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. La reacción se paró por desactivación con disolución de unión progresiva IMAP según el protocolo del fabricante (Molecular Devices). La polarización de fluoresceína se midió en un lector mutimodo Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.). Se calcularon CI_{50} usando software XLfit™5 (ID Business Solutions, Ltd., R.U.). Los valores CI_{50} de todos los compuestos ejemplificados se encontró que eran más pequeños de 100 nM.

Ejemplo 147

Ensayo de proliferación celular

La línea celular cancerígena MOLT-4 se compró de la Colección americana de cultivos tipo (ATCC, Manassas, VA, EE.UU.) y se cultivó en medio RPMI 1640 (Life Technologies, Bleiswijk, Países Bajos), suplementado con suero de ternera bovino al 10%. Los compuestos se diluyeron en serie en etapas de 3,16 veces en DMSO al 100%, seguido por dilución adicional en tampón acuoso. Las células en el medio se sembraron a 45 µL por pocillo en los pocillos de una placa de 384 pocillos, y se incubaron durante 24 horas en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5% a 37ºC. Se añadieron 5 µL de disolución de compuesto y las placas se incubaron durante unas 72 horas adicionales después de lo que 25 µL de disolución ATPlite 1Step™ (PerkinElmer, Groningen, Países Bajos) se añadió a cada pocillo. Se grabó la luminiscencia en un lector multimodo Envision. La señal celular al comienzo de la incubación se grabó de forma separada para distinguir entre el crecimiento de población celular y la muerte celular. Además, el máximo crecimiento se determinó por incubación de un duplicado sin compuesto en presencia de DMSO al 0,4%. El crecimiento en porcentaje se usó como la señal del eje y principal. CI_{50} se ajustaron por regresión no lineal usando IDBS XLfit™5 usando una curva logística de 4 parámetros, dando una señal máxima, señal mínima, parámetro de colina y CI_{50}.

Los valores CI_{50} de todos los compuestos ejemplificados se encontró que eran más pequeños que 300 nM. Los compuestos de los ejemplos 3, 6, 7, 10, 11, 14-16, 20, 23-29, 31, 32, 34, 36, 38, 44, 52, 53, 77, 88, 90-92, 98, 102, 104, 128, 131, 132, 136, 140 y 142 mostraron un valor CI_{50} ≥ 50 nM - < 150 Nm y los compuestos de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 9, 13, 17-19, 21, 22, 33, 35, 37, 39-43, 45-51, 56, 58-61, 62-76, 78-84, 86, 93-97, 99, 100, 103, 105, 107, 109-114, 116-124, 126, 127, 129, 130, 133-135, 137, 138, 141, 144 y 145 mostraron un CI_{50} de <50 nM.

Intermedio An

1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

(a) 4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

A una disolución de di(etilenglicol)etiléter (4,92 ml, 36,2 mmoles) en 15 mL de THF, enfriada a 0ºC, se añadió hidróxido sódico (2,46 g, 61,5 mmoles) disuelto en 15 mL de agua con agitación vigorosa. A esta mezcla se añadió en gotas una disolución de cloruro de tosilo (8,28 g, 43,4 mmoles) en 15 mL de THF durante un periodo de 10 min a 0ºC. El enfriamiento se quitó posteriormente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h en nitrógeno. Después del análisis TLC que indicó una conversión completa del material de partida, la mezcla se extrajo dos veces con dietiléter (2 x 50 mL), y la fase orgánica se lavó con disolución de NaOH 1N (25 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-metilbencenosufonato de 2-(2-etoxietoxi)etilo como un líquido incoloro, rendimiento de 10 g (95,8%).

(b) 1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-4-nitro pirazol

A una disolución de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (1 g, 7,08 mmoles) y carbonato de cesio (2,31 g, 7,08 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-etoxietoxi)etilo (2,04 g, 7,08 mmoles). La mezcla se calentó a 100ºC durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 1,69 g del compuesto del título (92,8%).

(c) 1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

A una disolución agitada de 1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-4-nitropirazól (1,69 g, 6,57 mmoles) en metanol (25 mL) se añadió una suspensión de Pd al 10% en carbón (200 mg) en etanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Entonces, se añadió formiato de amonio (4,14 g, 65,7 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió se filtró sobre Decalite® y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol y después se filtró sobre una columna SCX-2. Después de enjuagar la columna con metanol, el producto deseado se eluyó con una disolución de amoniaco 0,7N/metanol. El eluido resultante se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (520 mg, 34,8%).

Intermedio Ao

1-[2-(2-Metoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio An, partiendo de dietilenglicol-metiléter y 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol para dar 500 mg de 1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,5-dimetilpirazol-4-amina (34,8%)

Intermedio Ap

1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-amina

El compuesto de título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio An, partiendo de 3,5-dietil-4-nitro-1H-pirazol (Intermedio Ac-b) y di(etilenglicol)etiléter para dar 550 mg de 1-[2-(2-etoxietoxi)etilo]-3,5-dietil-pirazol 4 amina (79,8%).

Intermedio Aq

3,5-Dietil-1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a como se describe para el Intermedio An, partiendo de 3,5-dietil-4-niro-1H-pirazol (Intermedio Ac-b) y trietilenglicolmonometiléter para dar 660 mg, de 3,5-dietil-1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]pirazol-4-amina (41,7%).

Ejemplo 148

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2 usando Intermedio F como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio An de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (32,3 mg, 53,9%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,432 min, m/z 644,6 $(M+H)^+$.

Ejemplo 149

N-[1-[2-(2-Metoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ao de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (31,5 mg, 53,7%). Datos: LCMS (B) R_t: 6,806 min; m/z 630,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 150

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones, como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio F como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ap de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (34,2 mg, 54,8%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,430 min; m/z 672,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 151

N-[1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZE como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ap de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (147,4 mg, 93,4%). Datos: LCMS (A) R_t: 4,376 min; m/z 658,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 152

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 151) y ácido metoxiacético, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,0 mg, 61,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,554 min; m/z 730,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 153

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[4-[4-[2-(etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 151) y Boc-N-etil-glicina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (15,0 mg, 53,1%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,619 min; m/z 743,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 154

N-[3,5-Dietil-1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina, preparado de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 151 usando Intermedio 2, Intermedio ZE e Intermedio Aq, y ácido metoxiacético, usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,8 mg, 57,1%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,908 min; m/z 760,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 155

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(1-metilazetidina-3-carbonil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 16) y ácido 1-metil-3-azetidincarboxílico, usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (0,5 mg, 1%). Datos: LCMS (A) R_t: 3,892 min; m/z 669,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 156

N-[1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZE como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ah de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Cbz, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (189,4 mg, 95,7%). Datos: LCMS (A) R_t: 3,811 min; m/z 660,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 157

2-[4-[4-[2-(Etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente amina (Ejemplo 156) y Boc-N-etil-glicina, usando los procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, 61,8%). Datos: LCMS (B) R_t: 7,255 min; m/z 745,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 158

N-[3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[4-[4-[2-(etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZE como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ak de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9.

Después de la desprotección del grupo Cbz, Boc-N-etil-glicina se introdujo usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Boc, la purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (15,8 mg, 54,2%). Datos: LCMS (B) R_t: 8,002 min; m/z 729,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 159

N-[3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio ZE como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ak de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. Después de la desprotección del grupo Cbz, se introdujo ácido metoxiacético usando procedimientos de acoplamiento de HATU estándar como se describe en el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17,3 mg, 60,4%). Datos: LCMS (B) R_t: 9,848 min; m/z 716,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

N-[1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de su correspondiente ácido, usando la misma secuencia de reacciones como se describe para el Intermedio 2, usando Intermedio R como material de partida. El ácido carboxílico se hizo reaccionar posteriormente con Intermedio Ah de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 9. La purificación se realizó usando HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (19,5 mg, 42,6%). Datos: LCMS (B) R_t: 10,946 min; m/z 684,7 $(M+H)^+$.

Los compuestos de los ejemplos 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 y 160 mostraron un valor de CI_{50} de <50 nM en el ensayo bioquímico de TTK.

Los compuestos de los ejemplos 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 y 160 mostraron un valor de CI_{50} de <50 nM en el ensayo celular de TTK.

Ejemplo 161

Ensayo bioquímico de Aurora A quinasa

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos de Aurora A, se usó el ensayo LANCE® Ultra TR-FRET (Perkin Elmer). Los compuestos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO) y posteriormente en DMSO al 4% en tampón LANCE® quinasa, que consiste en Hepes 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 0,01%, y ditiotreitol (DTT) 2 mM. Se mezclaron 2,5 µl de disolución del compuesto con un volumen igual de enzima Aurora A de longitud completa (Carna Biosciences, núm. de cat. 05-101) en tampón LANCE® quinasa. Después de la pre-incubación de 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente, se añadieron péptido sustrato PLK marcado con ULight™ (Ser137) (Perkin Elmer, núm. de cat. TRF-0110) y ATP, para empezar la reacción. La concentración de enzima final fue 2,5 nM; concentración de sustrato final fue 25 nM; concentración de ATP final fue 2 µM; concentración de DMSO final en cada pocillo fue 1%. Después de 2 horas, la reacción se paró mediante la adición de 5 µl de EDTA 100 mM. Después de 5 min de incubación a temperatura ambiente, 5 µl de anticuerpo sustrato de anti-fosfo-PLK (Ser137) marcado con Europio (Perkin Elmer, núm. de cat. TRF-0203) se añadió y la incubación se continuó durante 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente. La fluorescencia resuelta en el tiempo se midió en un lector multimarca Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.). Se calcularon CI_{50} usando software XLfit™5 (ID Business Solutions, Ltd, Surrey, R.U.). Los compuestos de los ejemplos 33, 138, 141, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 y 160 mostraron un valor CI_{50} ≥100 nM.

Ejemplo 162

Ensayo bioquímico Aurora C quinasa

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos en Aurora C, se usó el ensayo LANCE® Ultra TR-FRET (Perkin Elmer). Los compuestos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO) y posteriormente en DMSO al 4% en tampón LANCE® quinasa, que consiste en Hepes 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01% y ditiotreitol (DTT) 2 mM. Se mezclaron 2,5 µl de disolución de compuesto con un volumen igual de enzima Aurora C de longitud completa (Carna, núm. de cat. 05-103) en tampón LANCE® quinasa. Después de la pre-incubación de 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente, se añadieron péptido sustrato PLK marcado con ULight™ (Ser137) (Perkin Elmer, núm. de cat. TRF-0110) y ATP, para empezar la reacción. La concentración de enzima final fue 10 nM; concentración de sustrato final era 25 nM; la concentración de ATP final fue 5 µM; la concentración de DMSO final en cada pocillo fue 1%. Después de 3 horas, la reacción se paró por la adición de 5 µl de EDTA 100 mM. Después de 5 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl de anticuerpo sustrato anti-fosfo-PLK marcado con Europio (Ser137) (Perkin Elmer, núm. de cat. TRF-0203) y la incubación se continuó durante 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente. La fluorescencia resuelta con el tiempo se midió en un lector multimarca Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.). Se calcularon CI_{50} usando software XLfit™5 (ID Business Solutions, Ltd., Surrey, R.U.).

Los compuestos de ejemplos 33, 138, 141, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 y 160 mostraron un valor CI_{50} ≥250 nM.

Ejemplo 163

Ensayo bioquímico de quinasa de quinasa 1 tipo Polo

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos en quinasa 1 tipo Polo (PLK1), se usó el ensayo LANCE® Ultra TR-FRET (Perkin Elmer). Los compuestos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DSMO) y posteriormente en DMSO al 4% en tampón LANCE® quinasa, que consiste en Hepes 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01%, y ditiotreitol (DTT) 2 mM. Se mezclaron 2,5 µl de disolución de compuesto con un volumen igual de enzima PLK1 de longitud completa (Carna, núm. de cat. 05-157) en tampón de quinasa LANCE®. Después de pre-incubación de 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente, se añadieron péptido sustrato p70S6K marcado con ULight™ (Thr389) (Perkin Elmer, núm. de cat. TRF-0126) y ATP, para comenzar la reacción. La concentración de enzima final era 7,5 nM; concentración de sustrato final era 50 nM; concentración de ATP final era 5 µM; concentración de DMSO final en cada pocillo era 1%. Después de 4 horas, la reacción se paró mediante la adición de 5 µl de EDTA 100 mM. Después de 5 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl de anticuerpo sustrato anti-fosfo-p70S6 marcado con europio (Thr389) (Perkin Elmer, núm. de cat. TRF-0214) y la incubación se continuó durante 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente. La fluorescencia resuelta con el tiempo se midió en un lector multimarca Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.). Se calcularon CI_{50} usando software XLfit™5 (ID Business Solutions, Ltd., Surrey, R.U.).

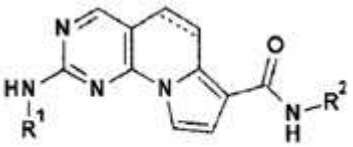
Los compuestos de ejemplos 33, 138, 141, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 y 160 mostraron un valor CI_{50} ≥250 nM.

Tabla A: Selectividad para la actividad de enzima TTK			
Ejemplo	Selectividad AurA[a]	Selectividad AurC[b]	Selectividad PLK1[c]
33	> 500	> 500	> 500
138	> 500	> 500	> 500
141	> 200	> 500	> 500
148	> 500	> 500	> 500
149	> 200	> 500	> 500
150	> 200	> 500	> 500
151	> 100	> 500	> 500
152	> 200	> 500	> 500
153	> 200	> 500	> 500
154	> 100	> 200	> 500
155	> 200	> 500	> 500
156	> 200	> 500	> 500
157	> 200	> 500	> 500
158	> 200	> 500	> 500
159	> 200	> 200	> 500
160	> 200	> 500	> 500

[a] Selectividad de AurA significa CI_{50} AurA/CI_{50} TTK (ensayos bioquímicos)
[b] Selectividad de AurC significa CI_{50} AurC/CI_{50} TTK (ensayos bioquímicos)
[c] Selectividad de PLK1 significa CI_{50} PLK1/CI_{50} TTK (ensayos bioquímicos)

REIVINDICACIONES

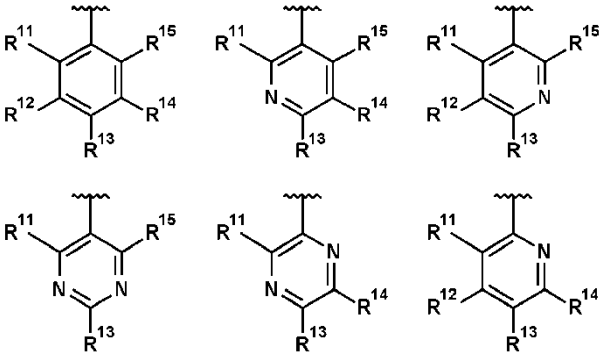
1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



;

R^{11} es H, halógeno, (1-2C)alquilo, (2-3C)alquenilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi o OC^2H_3, estando todos los grupos alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R^{12} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

R^{13} es $R^{131}CH_2$, $R^{132}O$, $R^{133}R^{134}N$, $R^{135}C(O)$, $R^{136}S$, $R^{136}S(O)$, $R^{136}S(O)(NH)$, $R^{137}SO_2$, (2-7C)heterociclolaquilo o (1-5C)heteroarilo estando cada heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, oxo, (1-2C)alcoxi, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (1-6C)alquilaminocarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo, (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo o di[(1-6C)alquil]amino, estando cada alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, oxo o (1-2C)alcoxi;

R^{131} es (1-6C)alquilcarbonilamino, (3-6C)cicloalquilcarbonilamino o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi;

R^{132} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (6-10C)arilo o (1-5C)heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino o (2-7C)heterocicloalquilo;

R^{133} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo, (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino o (2-7C)heterocicloalquilo;

R^{134} es hidrógeno o (1-2C)alquilo;

R^{135} es (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilamino, di[(1-6C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilamino o (3-6C)cicloalquilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilo, oxo, ciano o amino;

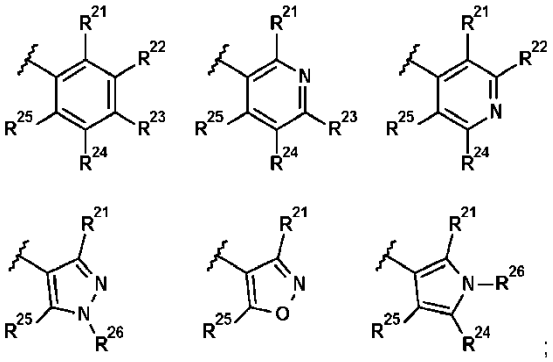
R^{136} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi;

R^{137} es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilamino, di[(1-6C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilamino o (3-6C)cicloalquilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi;

R^{14} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

R^{15} es H o halógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



;

R^{21} es H, halógeno, (1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxi(1-2C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo, (2-3C)alquenilo o ciano;

R^{22} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

R^{23} es H, halógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano o hidroxi;

R^{24} es H, halógeno, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

R^{25} es H, halógeno, (1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxi(1-2C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo, (2-3C)alquenilo o ciano;

R^{26} es H, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-5C)heterocicloalquilo, (1-2C)alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo, en el que n representa un número entero de 1, 2, 3 o 4, estando todos los grupos alquilo, heterocicloalquilo y (1-2C)alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxilo, oxo, amino, (3-6C)cicloalquilo, di[(1-2C)alquil]amino o (2-5C)heterocicloalquilo;

Con la condición de que solo uno de R^{21} o R^{25} en R^2 puede ser H.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^{13} es $R^{132}O$, $R^{135}C(O)$, (2-7C)heterocicloalquilo o (1-5C)heteroarilo estando cada heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (1-6C)alquilaminocarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo, estando cada alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro, (1-2C)alcoxi;

R^{132} es selecciona de un grupo que consiste en (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-7C)heterocicloalquilo, (6-10C)arilo o (1-5C)heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino o (2-7C)heterocicloalquilo;

R^{135} se selecciona de un grupo que consiste en (2-7C)heterocicloalquilo, (1-6C)alquilamino, di[(1-6C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilamino o (3-6C)cicloalquilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilo, oxo, ciano o amino.

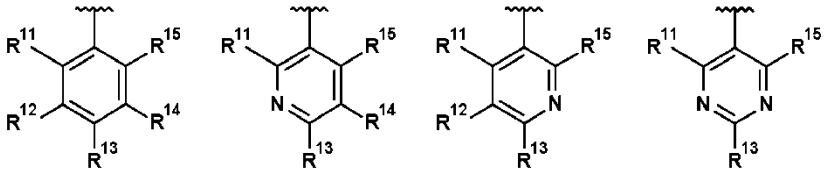
3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^{13} es $R^{132}O$, $R^{135}C(O)$; o R^{13} es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o isoxazolilo (cada uno estando opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, (1-6C)alquilcarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-5C)alcoxicarbonilo, (1-6C)alquilaminocarbonilo, (3-6C)cicloalquilcarbonilo o (2-7C)heterocicloalquilcarbonilo, cada alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo estando opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo, fluoro o (1-2C)alcoxi.

R^{132} se selecciona de un grupo que consiste en (1-6C)alquilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, cada uno estando opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi o di[(1-2C)alquil]amino;

R^{135} se selecciona de un grupo que consiste en piperidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, homo-piperazinilo, (1-6C)alquilamino, (3-6C)cicloalquilamino o piperidinilamino, azetidinilamino, tetrahidropiranilamino o 3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-amino, cada uno estando opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo o (1-2C)alcoxi, di[(1-2C)alquil]amino, (2-7C)heterocicloalquilo, oxo, ciano o amino.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona de un grupo que consiste en:



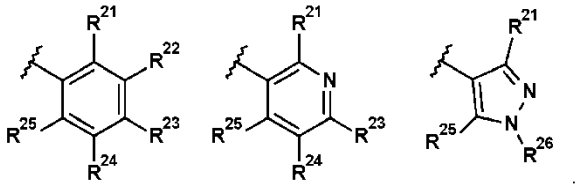
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^{12} y R^{15} son cada uno H y R^{14} es H, fluoro, cloro o (1-2C)alquilo.

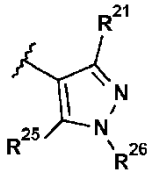
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^{11} es H, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi estando todos los grupos alquilo o alcoxi opcionalmente sustituidos con uno o más fluoro.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona de un grupo que consiste en:



8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es:



9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^{23} es H o (1-2C)alquilo y R^{22} y R^{24} son cada uno H y R^{21} y R^{25} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en halógeno, (1-3C)alquilo, metoxi, hidroximetilo o ciano.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^{26} es H, (1-6C)alquilo, oxetanilo, azetidinilo o (1-2C)alcoxi[(2-4C)alcoxi]$_n$(1-6C)alquilo, en el que n representa un número entero de 1 o 2, estando todos los grupos alquilo, oxetanilo y azetidinilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, hidroxilo, di[(1-2C)alquil]amino u oxetanilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-etil-6-metil-fenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[2-(Dlifluorometoxi)-4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizin-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-metil-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-(2-Dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-N-(2-etil-6-metil-fenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metil-4-morfolino-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-3-piperidil)carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Diclorofenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida,

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Diclorofenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Etil-6-metil-feni)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[(2-metil-6-morfolino-3-piridil)amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Diclorofenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Bromo-6-metil-fenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizin-7-carboxamida;

N-(2-Etil-6-metil-fenil)-2-(2-metil-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-(2-metil-4-morfolino-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-(Azetidin-3-iloxi)-2-metoxi-anilino]-N-[3,5-dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilino]pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trideuteriometoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trideuteriometoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida,

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[[4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-i]amino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[4-(3-fluorociclobutanocarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(3-metiloxetano-3-carbonil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-[4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-(4-Butilsulfonilpiperazin-1-il)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[4-(etilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[2-metoxi-4-(3-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4[[(3S,4R)-3-metoxi-4-piperidil]carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[[(3S,4R)-3-fluoro-4-piperidil]carbamoil]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-[(4-cis-Aminociclohexil)carbamoil]-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-(isopropilcarbamoil)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[[(1R,5S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]carbamoil]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-(4-etil-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-(2-metoxietilcarbamoil)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-(4-Ciano-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2-metoxi-anilino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(3-metilazetidina-3-carbonil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2-Ciano-6-metil-fenil)-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[4-[3-(dimetilamino)propil-metil-amino]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-[3-(Dimetilamino)propil-metil-amino]-2-metoxi-anilino]-N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(2-metoxietoxi)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetil-fenil)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[4-[4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-(2-Etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[4-[4-[2-(etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-(2-Metoxietil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(1-metilazetidina-3-carbonil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indoliizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

2-[4-[4-[2-(Etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[4-[4-[2-(etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[3,5-Dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida;

N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

12. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

13. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(difluorometoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

14. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-anilino)pirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

15. El compuesto según la reivindicación 1 o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-(2,6-dimetilfenil)-2-[2-metoxi-4-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

16. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

17. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-[3,5-dietil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

18. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-[1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-3,5-dietil-pirazol-4-il]-2-[4-[4-[2-(etilamino)acetil]piperazin-1-il]-2-metoxi-anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

19. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es N-[1-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-3,5-dimetil-pirazol-4-il]-2-[2-metoxi-4-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)anilino]-5,6-dihidropirimido[4,5-e]indolizina-7-carboxamida.

20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia.

21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de trastornos híper-proliferativos regulando, modulando o inhibiendo la TTK.

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento del cáncer, tumores sólidos, tumores hematológicos y/o metástasis de los mismos en un sujeto.

23. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar según la reivindicación 22, en el que el cáncer, tumores sólidos, tumores hematológicos y/o metástasis de los mismos se selecciona de tumores mamarios y ginecológicos, tumores de cabeza y cuello, tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células no pequeñas y células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel, y sarcomas, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos y/o metástasis de los mismos.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.