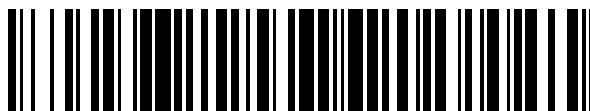


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 772**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61N 5/10 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013 PCT/EP2013/072793**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072220**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013 E 13783956 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2917214**

54 Título: **Pirimidinil y piridinilpirrolopiridinonas sustituidas, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

07.11.2012 EP 12191679

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

23.04.2020

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**MENICHINCHERI, MARIA;
ANGIOLINI, MAURO;
BERTRAND, JAY AARON;
CARUSO, MICHELE;
POLUCCI, PAOLO;
QUARTIERI, FRANCESCA;
SALOM, BARBARA;
SALSA, MATTEO y
ZUCCOTTO, FABIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 755 772 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

Pirimidinil y piridinilpirrolopiridinonas sustituidas, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasas

La presente invención se refiere a ciertos compuestos sustituidos de pirimidinil y piridinilpirrolopiridinona que modulan la actividad de proteína-cinasas. Por tanto, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad desregulada de proteína-cinasas. La presente invención proporciona también métodos para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

RET es un receptor transmembrana de un solo paso que pertenece a la superfamilia de las tirosina-cinasas (revisado en Arighi y col., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, 16, 441-67). La porción extracelular de la proteína RET contiene cuatro repeticiones de tipo cadherina dependientes de calcio, que intervienen en la unión de ligandos, y una región yuxtamembrana rica en cisteína necesaria para el plegamiento correcto del dominio extracelular de RET, mientras que la porción citoplásmica del receptor incluye dos subdominios de tirosina-cinasa. RET es el componente señalizador de un complejo multiproteínico: la unión de RET a los ligandos de la familia del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) (GDNF, artemina, neurturina y persefina) a través de los correceptores α , receptores de la familia GDNF, específicos del ligando (GFR α 1-4) induce la formación de dímeros activos de RET y la autofosforilación de restos de tirosina específicos en el dominio citoplásmico. Estas tirosinas fosforiladas funcionan como puntos de amarre para proteínas efectoras/adaptadoras tales como PLC- γ , PI3K, Shc, Grb2, Src, Enigma o STAT3 que, a su vez, activan rutas de señalización posteriores, por ejemplo Ras/Raf/ERK, PI3K/Akt/mTOR y PLC- γ /PKC. Durante la embriogénesis, la señalización de RET es crítica para el desarrollo del sistema nervioso entérico y para la organogénesis de los riñones (Schuchardt y col., *Nature*, 1994, 367, 380-3). En adultos, RET se expresa en tipos de células derivados de la cresta neural tales como las células neuroendocrinas (células parafoliculares tiroideas y células medulares adrenales), los ganglios periféricos, las células del aparato genitourinario y los espermatogonios.

En distintos cánceres humanos se ha demostrado una expresión y/o una actividad aberrante de RET.

El papel oncogénico de RET se describió primeramente en el carcinoma papilar de tiroides (CPT) (Grieco y col., *Cell*, 1990, 60, 557-63) que surge de las células foliculares tiroideas y es el cáncer de tiroides más común. Aproximadamente el 20-30 % de los CPT contienen reorganizaciones cromosómicas somáticas (translocaciones o inversiones) que unen el promotor y las porciones 5' de genes de expresión constitutiva no relacionados con el dominio tirosina-cinasa de RET (revisado en Greco y col., *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), lo que conlleva su expresión ectópica en células tiroideas. Hasta ahora, se han identificado doce genes de fusión diferentes, todos los cuales proporcionan un dominio de interacción proteína/proteína que induce una dimerización de RET independiente del ligando y una actividad de cinasa constitutiva. El papel de las reorganizaciones RET-CPT en la patogénesis del CPT ha sido confirmado en ratones transgénicos (Santoro y col., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Recientemente, se ha identificado una inversión pericéntrica de 10,6 Mb en el cromosoma 10, donde se localiza el gen *ret*, en aproximadamente el 2 % de los pacientes de adenocarcinoma pulmonar, lo que genera distintas variantes del gen quimérico KIF5B-RET (Ju y col., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno y col., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi y col., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson y col., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Los transcritos de fusión muestran alta expresión y todas las proteínas quiméricas resultantes contienen la porción N-terminal de la región de superhélice de KIF5B, la cual media la homodimerización, y el dominio de cinasa de RET en su totalidad. Ninguno de los pacientes positivos para RET presenta otras alteraciones oncogénicas conocidas (tales como una mutación en EGFR o K-Ras o una translocación de ALK), lo que apoya la posibilidad de que la fusión KIF5B-RET podría ser una mutación impulsora del adenocarcinoma pulmonar. El potencial oncogénico de KIF5B-RET se ha confirmado mediante la transfección del gen de fusión en líneas celulares cultivadas: de manera similar a lo observado con las proteínas de fusión RET-CPT, KIF5B-RET está fosforilada constitutivamente e induce la transformación de NIH-3T3 y el crecimiento de las células BA-F3 independiente de IL-3.

Además de las reorganizaciones de la secuencia de RET, las mutaciones puntuales de ganancia de función del protooncogén RET son también sucesos impulsores de oncogenicidad, como se muestra en el carcinoma medular de tiroides (CMT), que surge de las células parafoliculares productoras de calcitonina (revisado en: de Groot y col., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells y Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Alrededor del 25 % de los CMT están asociados con la neoplasia endocrina múltiple del tipo 2 (NEM2), un grupo de síndromes de cánceres hereditarios que afectan a los órganos neuroendocrinos causados por mutaciones puntuales de RET activadoras de la línea germinal. En subtipos de NEM2 (NEM2A, NEM2B y CMT familiar o CMTF) las mutaciones génicas de RET tienen una fuerte correlación fenotipo/genotipo que define diferentes agresividades del CMT y manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el síndrome NEM2A, las mutaciones afectan a uno de los seis restos de cisteína (principalmente C634) situado en la región extracelular rica en cisteína y conducen a la homodimerización independiente del ligando y la activación constitutiva de RET. Los pacientes padecen CMT a edad temprana (inicio a los 5-25 años) y también pueden padecer feocromocitoma (50 %) e hiperparatiroidismo. NEM2B está causado principalmente por la mutación M918T, que se localiza en el dominio de cinasa. Esta mutación activa constitutivamente RET en su estado monomérico y altera el reconocimiento del sustrato por la cinasa. El síndrome NEM2B se caracteriza por un inicio temprano (< 1 año) y una forma muy agresiva de CMT, feocromocitoma (50 % de los pacientes) y ganglioneuromas. En el CMTF, la única manifestación de la enfermedad es el CMT, que se

presenta normalmente en la edad adulta. Se han detectado muchas mutaciones diferentes que abarcan todo el gen RET. El 75 % restante de los casos de CMT son esporádicos y aproximadamente el 50 % de los mismos presentan mutaciones somáticas de RET: la mutación más frecuente es M918T que, como en NEM2b, está asociada con el fenotipo más agresivo. También se han descrito mutaciones puntuales somáticas de RET en otros tumores tales como el cáncer colorrectal (Wood y col., Science, 2007, 318, 1108-13) y el carcinoma pulmonar microcítico (Jpn. J. Cancer. Res., 1995, 86, 1127-30).

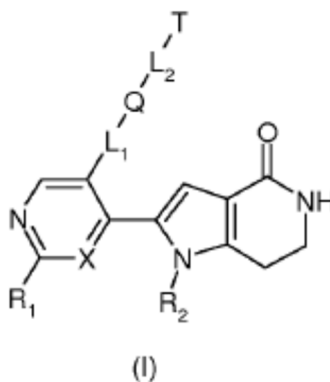
Se ha encontrado que los componentes de señalización de RET se expresan en tumores de mama primarios e interaccionan funcionalmente con la ruta del receptor de estrógeno α en líneas celulares de tumor de mama (Boulay y col., Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho y col., Oncogene, 2010, 29, 4648-57), mientras que la expresión y la activación de RET por ligandos de la familia GDNF podrían desempeñar un papel importante en la invasión perineural por distintos tipos de células cancerosas (Ito y col., Surgery, 2005, 138, 788-94; Gil y col., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi y col., Cancer, 2002, 94, 167-74).

Dado el papel relevante de RET en los cánceres humanos, los inhibidores de la tirosina-cinasa RET podrían tener un gran valor terapéutico. En los documentos WO 2005/013986 y WO 2005/014572, a nombre de Pharmacia Italia SpA, se han descrito derivados de piridilpirrol y pirimidinilpirrol activos como inhibidores de cinasa, particularmente como inhibidores de Cdk2 y Cdc7, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer.

Los derivados sustituidos de pirimidinilpirrolopiridinona se describen en el documento WO 2010/145998 y son útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, asociadas con una actividad desregulada de proteína-cinasas, particularmente la actividad de las cinasas de la familia RAF. A pesar de estos desarrollos, todavía existe la necesidad de agentes eficaces para dichas enfermedades.

Los presentes inventores han descubierto ahora los compuestos de la fórmula (I) descritos a continuación que, además de tener una notable actividad inhibidora de cinasas, tienen una solubilidad significativamente mejorada que les confiere mejores propiedades de formulación y/o farmacocinéticas/farmacodinámicas. Por tanto, estos compuestos son útiles en tratamientos como antitumorales.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de pirimidinil y piridinilpirrolopiridinona representado por la fórmula (I),



como se expone en las reivindicaciones 1 y 4.

La presente descripción describe compuestos de la fórmula (I) en donde:

X es CH o N;

R₁ es H o NHR₃, y R₃ es H, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, heterociclilo y COR', en que R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, carbociclilo C₃-C₆, arilo y heteroarilo;

L₁ es CH₂-CH₂, CH=CH o C≡C;

Q es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre arilo y heteroarilo;

L₂ es C(RaRb)NRa, C(RaRb)C(RaRb)NRa, C(RaRb)NRaC(RaRb), NRaC(RaRb), NRaC(RaRb)C(RaRb), COO, C(RaRb)COO, C(RaRb)C(RaRb)COO, NRaSO₂, SO₂NRa, C(RaRb)SO₂NRa, NRaCONRa, NRaCSNRa, NRaCOO, CONRa, C(RaRb)CONRa, C(RaRb)C(RaRb)CONRa, CONRaC(RaRb), CONRaC(RaRb)C(RaRb), NRaCO, C(RaRb)NRaCO, C(RaRb)C(RaRb)NRaCO, NRaCOC(RaRb), NRaCOC(RaRb)C(RaRb), OC(RaRb)CONRa,

C(RaRb)OC(RaRb), OC(RaRb)(C(RaRb))_nC(RaRb), NRaCO-C-CONRa o NRaCO-CH-CH-, en donde

Ra y Rb son independientemente H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y

n es 0 o 1;

T es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 R₂ es H un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluya el compuesto 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)]pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil) urea .

10 La presente invención proporciona también métodos para preparar los compuestos sustituidos de pirimidinil y piridinilpirrolopiridinona representados por la fórmula (I) y preparados por un proceso compuesto por transformaciones sintéticas estándar. La presente invención se refiere también a un método para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad desregulada de proteína-cinasas, particularmente de la familia RAF, la proteína-cinasa C en diferentes isoformas, RET, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, EphA, EphB, 15 FLT3, KIT, LCK, LYN, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, PAK-4, P38- α , TRKA, TRKB, VEGFR, más particularmente las cinasas de la familia RET, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, más particularmente un humano, una cantidad eficaz de un compuesto sustituido de pirimidinil y piridinilpirrolopiridinona representado por la fórmula (I) como se define anteriormente.

Un método preferido de la presente descripción es tratar una enfermedad causada por y/o asociada con una 20 actividad desregulada de proteína-cinasas seleccionada del grupo compuesto por cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas y trastornos relacionados con el sistema inmunitario y neurodegenerativos.

Otro método preferido de la presente descripción es tratar tipos específicos de cáncer que incluyen, pero no se limitan a: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer pulmonar microcítico, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cervical, de tiroides, próstata y piel, incluido el 25 carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos del linaje linfoide, como leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgquin, linfoma no de Hodgquin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burquett; tumores hematopoyéticos del linaje mieloides, como las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático como fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, como 30 astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores como melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocantoma, cánceres de tiroides tales como carcinoma papilar tiroideo y carcinoma medular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

Otro método preferido de la presente descripción es tratar trastornos de proliferación celular específicos tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, 35 proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postoperatorias.

Otro método preferido de la presente descripción es tratar infecciones víricas, lo que comprende la prevención de la aparición del sida en individuos infectados con el VIH.

Otro método preferido de la presente descripción es tratar trastornos relacionados con el sistema inmunitario, 40 incluidos, pero sin limitarse a: rechazo de trasplantes, trastornos de la piel como psoriasis, alergias, asma y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Crohn y esclerosis lateral amiotrófica.

Otro método preferido de la presente descripción es tratar trastornos neurodegenerativos, incluidos, pero sin limitarse a: enfermedad de Alzheimer, enfermedades nerviosas degenerativas, encefalitis, ictus, enfermedad de 45 Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedad de Pick.

Además, el método de la presente descripción se refiere también a la angiogénesis tumoral y a la inhibición de metástasis, así como al tratamiento del rechazo de órganos trasplantados y la reacción del huésped contra el injerto.

Adicionalmente, el método de la presente descripción comprende además someter a un mamífero que lo necesite a 50 un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o de un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se definen anteriormente, y al menos un excipiente, un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o de un compuesto de la reivindicación 4, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos (p. ej., citostáticos o citotóxicos), agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina-cinasa, agentes contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (p. ej., inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil-transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales *ras-raf*, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes formadores de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

10 Además, la invención proporciona un método *in vitro* para inhibir la actividad de las proteínas de la familia RET que comprende poner en contacto dichas proteínas con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto de la reivindicación 4.

Adicionalmente, la invención proporciona un producto o un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o comprende un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más agentes quimioterapéuticos como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra el cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como medicamento.

20 Además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en un método de tratamiento del cáncer.

Finalmente, la descripción se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definen anteriormente, en la fabricación de un medicamento con actividad contra el cáncer.

25 A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de la fórmula (I) por sí mismos, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente descripción incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, *N*-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción.

Un metabolito de un compuesto de la fórmula (I) es cualquier compuesto en el que este mismo compuesto de la fórmula (I) se convierte *in vivo*, por ejemplo, al administrarlo a un mamífero que lo necesite. Típicamente, pero sin representar un ejemplo limitante, al administrar un compuesto de la fórmula (I), este mismo derivado puede convertirse en una diversidad de compuestos que, por ejemplo, incluyen derivados más solubles como los derivados hidroxilados, que se excretan fácilmente. Por consiguiente, dependiendo de la ruta metabólica que tenga lugar, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede considerarse un metabolito de los compuestos de la fórmula (I).

35 Los profármacos son cualquier compuesto unido covalentemente que libera *in vivo* el fármaco parental activo según la fórmula (I).

Los *N*-óxidos son compuestos de la fórmula (I) en donde el nitrógeno y el oxígeno están unidos a través de un enlace dativo.

Si en un compuesto de la presente descripción hay presente un centro estereogénico u otra forma de centro asimétrico, se prevé que todas las formas de tal isómero o isómeros, incluidos los enantiómeros y diastereómeros estén cubiertas en este documento. Los compuestos que contienen un centro estereogénico pueden usarse como mezcla racémica o como mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse mediante técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse en solitario. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles insaturados carbono-carbono, los dos isómeros *cis* (*Z*) y *trans* (*E*) están dentro del alcance de esta descripción.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautómeras, tales como los tautómeros ceto-enol, todas las formas tautómeras se consideran incluidas dentro de esta descripción, ya estén en equilibrio o predominantemente en una forma.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas.

Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se quiere indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

Con el término "alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado" se quiere indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo,

metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Con el término “carbociclilo C₃-C₆” se quiere indicar, a menos que se indique lo contrario, un anillo monocíclico solo de carbono de 3 a 6 miembros, que puede contener uno o más enlaces dobles, pero que no tiene un sistema de electrones π totalmente conjugado. Algunos ejemplos de grupos carbocíclicos, sin limitación, son ciclopropano, 5 ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno. El anillo carbociclilo C₃-C₆ puede estar además opcionalmente fusionado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

Con el término “heterociclilo” se quiere indicar un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, 10 pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, 1,4-diazepanilo, morfolina y similares. El anillo de heterociclilo puede estar además opcionalmente fusionado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

Con el término “alqueno C₂-C₆” se quiere indicar una cadena de hidrocarburo alifático C₂-C₈ que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero 15 no se limitan a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1 o 2-butenilo y similares.

Con el término “alquino C₂-C₆” se quiere indicar una cadena de hidrocarburo alifático C₂-C₈ que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1 o 2-butinilo y similares.

El término “arilo” se refiere a un hidrocarburo mono, bi o policarbocíclico con 1 a 4 sistemas anulares, opcionalmente 20 además fusionados o unidos entre sí por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es “aromático”, en donde el término “aromático” se refiere a un sistema de enlace de electrones π totalmente conjugado. Algunos ejemplos no limitantes de tales grupos arilo son grupos fenilo, α o β-naftilo, α o β-tetrahidronaftalenilo, bifenilo e indanilo. El anillo de arilo puede estar además opcionalmente fusionado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

El término “heteroarilo” se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros, con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo de heteroarilo puede estar además opcionalmente fusionado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Algunos ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, 25 pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenilpirrolilo, furilo, fenilfurilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, cinolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 30 benzo[1,4]dioxinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

Según la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos anteriores R₂, R₃, R¹, 35 Ra, Rb, T y Q puede estar opcionalmente sustituido, en cualquiera de sus posiciones libres, con uno o más grupos, por ejemplo, 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de entre: halógeno nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilheterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxil, polihidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, alquilheterociclilo, alquilheteroarilo, 40 arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicilalquiloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonilalcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, 45 alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

Con el término “halógeno” se quiere indicar un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término “alquilo polifluorado” o “alcoxi polifluorado” se quiere indicar cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi 50 C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores que están sustituidos con uno o más átomos de flúor tales como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término “hidroxialquilo” se quiere indicar cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₆ que contiene un grupo hidroxilo tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

De todo lo anterior, es evidente para el experto en la técnica que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, “arilamino”, debe entenderse como construido convencionalmente por las partes de las que deriva, p. ej., por un grupo amino que está sustituido además con un arilo, en donde arilo es como se

define anteriormente.

Igualmente, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquiloxicarbonilo y similares, incluye grupos en donde las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₆ son como se definen anteriormente.

5 Una clase preferida de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos en donde:

R₁ es H o NHR₃, y R₃ es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, heterociclilo y COR';

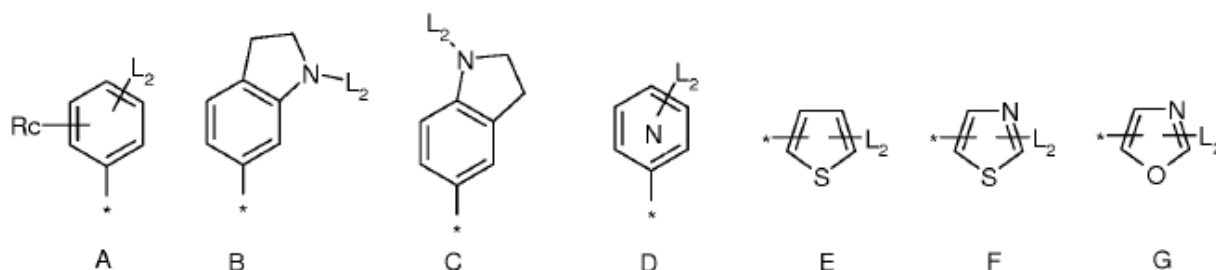
L₁ es C≡C;

10 Q es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre arilo y heteroarilo, en donde el heteroarilo es monocíclico o bicíclico y dicho heteroarilo bicíclico contiene un átomo de nitrógeno al que está unido el grupo L₂;

y X, R', L₂, T y R₂ son como se definen anteriormente.

Otra clase preferida más de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos en donde:

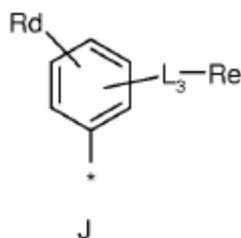
Q es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de entre:



15 en donde Rc se selecciona de entre metilo y halógeno, preferentemente flúor;

L₂ es CONRa, C(RaRb)CONRa, C(RaRb)C(RaRb)CONRa, CONRaC(RaRb), OC(RaRb)CONRa, SO₂NRa o C(RaRb)SO₂NRa, en donde Ra y Rb son ambos hidrógeno;

T es un arilo sustituido de la fórmula J:



20 en donde

Rd es halógeno, opcionalmente alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ o trifluorometilo;

L₃ es una unión directa, O, NH, NCH₃, CH₂, CH₂NH, CH₂NCH₃ o C=O;

Re es

25 un heterociclilo opcionalmente sustituido o

una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde

de 1 a 3 átomos de carbono de dicho alquilo pueden estar sustituidos independientemente por N u O, o

NRfRg, en donde

Rf y Rg son cada uno independientemente hidrógeno o

30 una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde

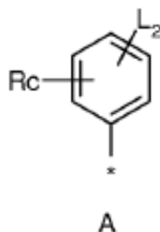
de 1 a 3 átomos de carbono de dicho alquilo pueden estar sustituidos independientemente por N u O,
o

Rf y Rg unidos entre sí con el átomo de nitrógeno pueden representar un anillo heterocíclico;

y X, R₁, R₂ y L₁ son como se definen anteriormente.

5 Otra clase preferida más de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos en donde:

Q es un arilo opcionalmente sustituido de la estructura A:



en donde Rc es como se define anteriormente;

L₂ es NRaCONRa, NRaCSNRa, NRaCOO, NRaCO, NRaCOC(RaRb), NRaCOC(RaRb)C(RaRb),

10 C(RaRb)NRaCO, NRaSO₂, NRaCO-C-CONRa o NRaCO-CH-CH-, en donde Ra y Rb son ambos hidrógeno;

y X, R₁, R₂, L₁ y T son como se definen anteriormente.

Otra clase preferida más de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos en donde:

L₂ es C(RaRb)NRaC(RaRb), C(RaRb)OC(RaRb) y OC(RaRb)(C(RaRb))_nC(RaRb), en donde

Ra y Rb son ambos hidrógeno y

15 n es 0 o 1;

y X, R₁, R₂, L₁, Q y T son como se definen anteriormente.

Los compuestos (comp.) preferidos específicos, no limitantes, de la presente descripción, siempre que sea apropiado en forma de sales farmacéuticamente aceptables, son los compuestos listados a continuación:

20 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-etil piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 8),

clorhidrato de 1-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil)urea (comp. 18),

1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etil piperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]urea (comp. 22),

25 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluoro metilciclohexil)urea (isómero *trans*) (comp. 27),

1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]urea (comp. 29),

30 1-{4-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 30),

1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-5-trifluorometilfenil]urea (comp. 31),

1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea (comp. 33),

35 1-{5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 36),

1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-

- il)piridin-3-iletinil]fenil}urea (comp. 38),
- 1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}urea (comp. 43),
- 5 [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 6-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 44),
- [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 45),
- 3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]benzamida (comp. 48),
- 10 *N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]benzamida (comp. 49),
- 3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-4-metilbenzamida (comp. 50),
- 15 [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofeno-2-carboxílico (comp. 51),
- [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 2-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiazol-5-carboxílico (comp. 52),
- N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-4-trifluorometilbenzamida (comp. 57),
- 20 *N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-2-(4-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 58),
- clorhidrato de 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenoxi}-*N*-fenilacetamida (comp. 59),
- clorhidrato de *N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-
- 25 (3-trifluorometilfenil)propionamida (comp. 73),
- clorhidrato de 3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-(3-trifluorometilbencil)benzamida (comp. 74),
- {3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 77),
- 30 *N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 78),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 82),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-indan-5-
- 35 ilacetamida (comp. 100),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-benzotiazol-6-ilacetamida (comp. 102),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)acetamida (comp. 105),
- 40 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-quinolin-3-ilacetamida (comp. 106),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(3-trifluorometilbencil)acetamida (comp. 111),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-
- 45 etilpiperazin-1-ilmetil)-3-fluorofenil]acetamida (comp. 120),
- 2-{5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]piridin-3-il}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 122),

- 2-{4-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 123),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-4-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 127),
- 5 2-{5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofen-2-il}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 129),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (comp. 133),
- 10 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 138),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 141),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 149),
- 15 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 154),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-4-fluorofenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 155),
- 20 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 164),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil}-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 166),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 172),
- 25 2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 174),
- N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 176),
- 2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 179),
- 30 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(3-oxopiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 184),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-{[(2-hidroxi)etil]metilamino]metil}-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 189),
- 35 2-{4-fluoro-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 190),
- 2-(3-{2-amino-4-[1-(2-hidroxi)etil]-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil}fenil)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 191),
- 2-{3-[2-etilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 193),
- 40 2-(3-{2-amino-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil}fenil)-*N*-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 195),
- N*-[4-((*S*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 198),
- 45 2-{3-[2-acetilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 200),
- 2-{3-[6-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-

metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 201),

2-{3-[2-isopropilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 202) y

éster fenílico de ácido {3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}carbámico (comp. 203).

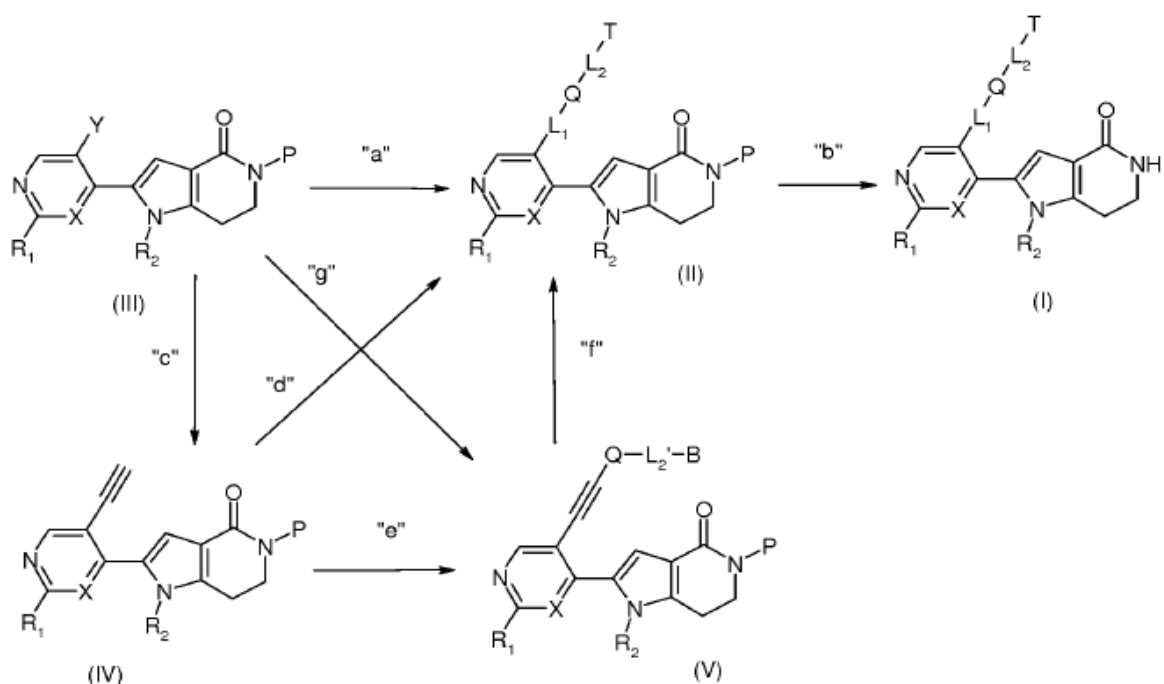
La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o para preparar un compuesto de la reivindicación 4, usando las rutas de reacción y esquemas sintéticos descritos a continuación y empleando los métodos disponibles en la técnica y materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente descripción se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la técnica reconocerán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente descripción. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la descripción puede realizarse mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interferentes, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones a las que se hace referencia en la presente memoria o conocidas en la técnica se reconocerán como adaptables para preparar otros compuestos de la descripción.

Los compuestos de esta descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales siguientes. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos según procedimientos bien conocidos. Se apreciará que cuando se dan las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones molares de reactantes, disolventes y presiones), también pueden usarse otras condiciones de proceso, a menos que se afirme lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante los procedimientos de optimización rutinarios. Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales participen en reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y en las referencias citadas en su interior.

Un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse según los procesos sintéticos generales descritos a continuación en los esquemas 1 a 11.

En el esquema 1 siguiente, se muestra la preparación general de un compuesto de la fórmula (I),

Esquema 1

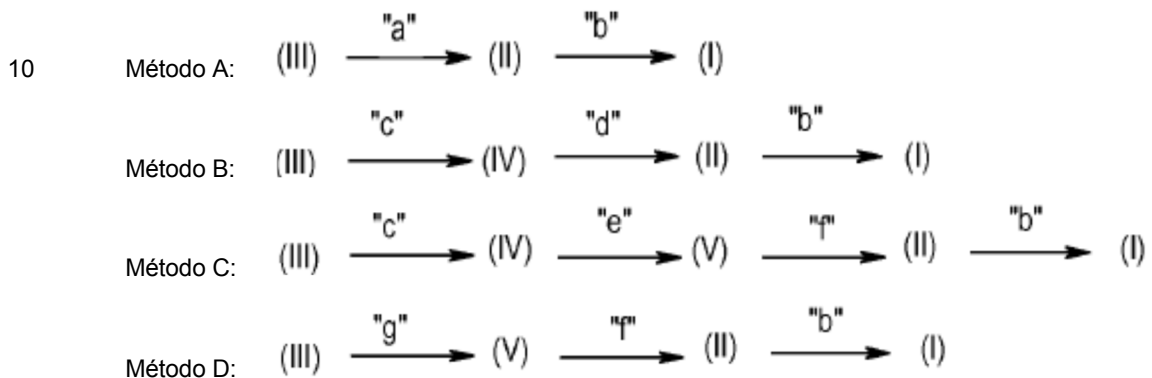


en donde P es hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como el grupo *tert*-butoxicarbonilo, Y es un halógeno adecuado (p. ej., Cl, Br, I), B es COOH o NHRa, L₂' en una unión directa, C(RaRb), C(RaRb)C(RaRb) u OC(RaRb) y R₁, R₂, X, L₁, Q, L₂, T, Ra y Rb son como se definen anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) se preparan por desprotección de compuestos de la fórmula (II), cuando P es un grupo protector adecuado, o directamente a partir de compuestos de las fórmulas (III), (IV) o (V), cuando P es hidrógeno.

Un compuesto de la fórmula (I) se prepara según uno cualquiera de los cuatro métodos sintéticos alternativos A, B, C o D, resumidos a continuación.

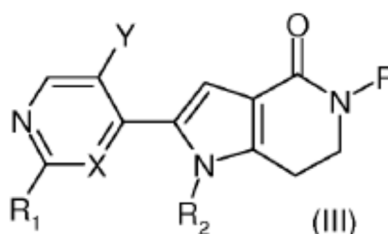
Esquema 2



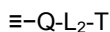
15 Generalmente, el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente comprende las etapas siguientes:

método A:

etapa a: acoplamiento de un derivado de pirrolopiridinona de la fórmula (III)



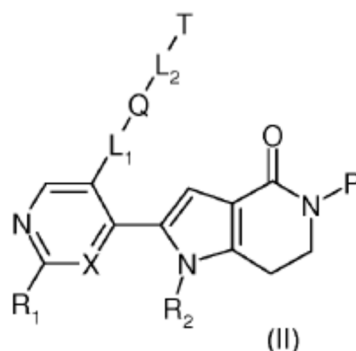
20 en donde X, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, Y es halógeno y P es un grupo protector adecuado tal como el grupo *tert*-butoxicarbonilo, con un intermedio de las fórmulas (1a)-(1h)



(1a)-(1h)

en donde Q, T y L₂ son como se definen anteriormente, en las condiciones de reacción de Sonogashira;

etapa b: desprotección del intermedio resultante de la fórmula (II)

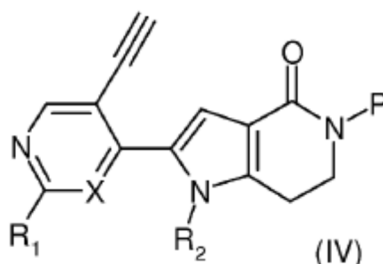


en donde X, R₁, R₂, L₁, L₂, P, Q y T son como se definen anteriormente, en condiciones ácidas para dar un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente;

alternativamente, método B:

- 5 etapa c: acoplamiento de un derivado de pirrolopiridinona de la fórmula (III), como se define anteriormente, con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonogashira, seguido de la eliminación del grupo trimetilsililo en condiciones básicas;

etapa d: reacción del intermedio resultante de la fórmula (IV)



en donde X, P, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, con un intermedio de las fórmulas (3a)-(3h)

- 10
$$Y-Q-L_2-T$$

(3a)-(3h)

en donde Y es halógeno y Q, L₂ y T son como se definen anteriormente, en las condiciones de reacción de Sonogashira;

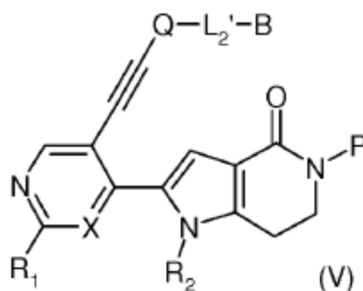
etapa b: desprotección del intermedio resultante de la fórmula (II) como se define anteriormente;

- 15 alternativamente, método C:

etapa c: acoplamiento de un derivado de pirrolopiridinona de la fórmula (III), como se define anteriormente, con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonogashira, seguido de la eliminación del grupo trimetilsililo en condiciones básicas;

- 20 etapa e: reacción del intermedio resultante de la fórmula (IV), como se define anteriormente, con un intermedio de la fórmula Y-Q-L₂'-CO-Y', en donde L₂' es una unión directa, -C(RaRb)-, -C(RaRb)C(RaRb)- u -OC(RaRb)-, Y es halógeno, Y' es OH y Q, Ra y Rb son como se definen anteriormente, o con un intermedio de la fórmula Y-Q-L₂'-NH-Ra, en donde Y, Q, L₂' y Ra son como se definen anteriormente, en las condiciones de reacción de Sonogashira;

etapa f: acoplamiento del intermedio resultante de la fórmula (V)



- 25 en donde B es COOH o NHRa y X, Q, Ra, R₁, R₂, L₂' y P son como se definen anteriormente, con un intermedio adecuado en presencia de un agente acoplador para dar un intermedio de la fórmula (II), como se define anteriormente;

etapa b: desprotección del intermedio resultante de la fórmula (II) como se define anteriormente;

- 30 alternativamente, método D:

etapa g: reacción de un intermedio de la fórmula (III), como se define anteriormente, con un intermedio de la fórmula $\equiv-Q-L_2'-CO-Y'$, en donde L₂', Y, Y' y Q son como se definen anteriormente, o con un intermedio de la

fórmula \equiv -Q-L₂'-NH-Ra, en donde Y, Q, L₂' y Ra son como se definen anteriormente, en las condiciones de reacción de Sonogashira para dar un intermedio de la fórmula (V), como se define anteriormente;

etapa f: acoplamiento del intermedio resultante de la fórmula (V) con un intermedio adecuado en presencia de un agente acoplador para dar un intermedio de la fórmula (II), como se define anteriormente;

5 etapa b: desprotección del intermedio de la fórmula (II), como se define anteriormente;

opcionalmente, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en un compuesto de la fórmula (I) libre.

10

15

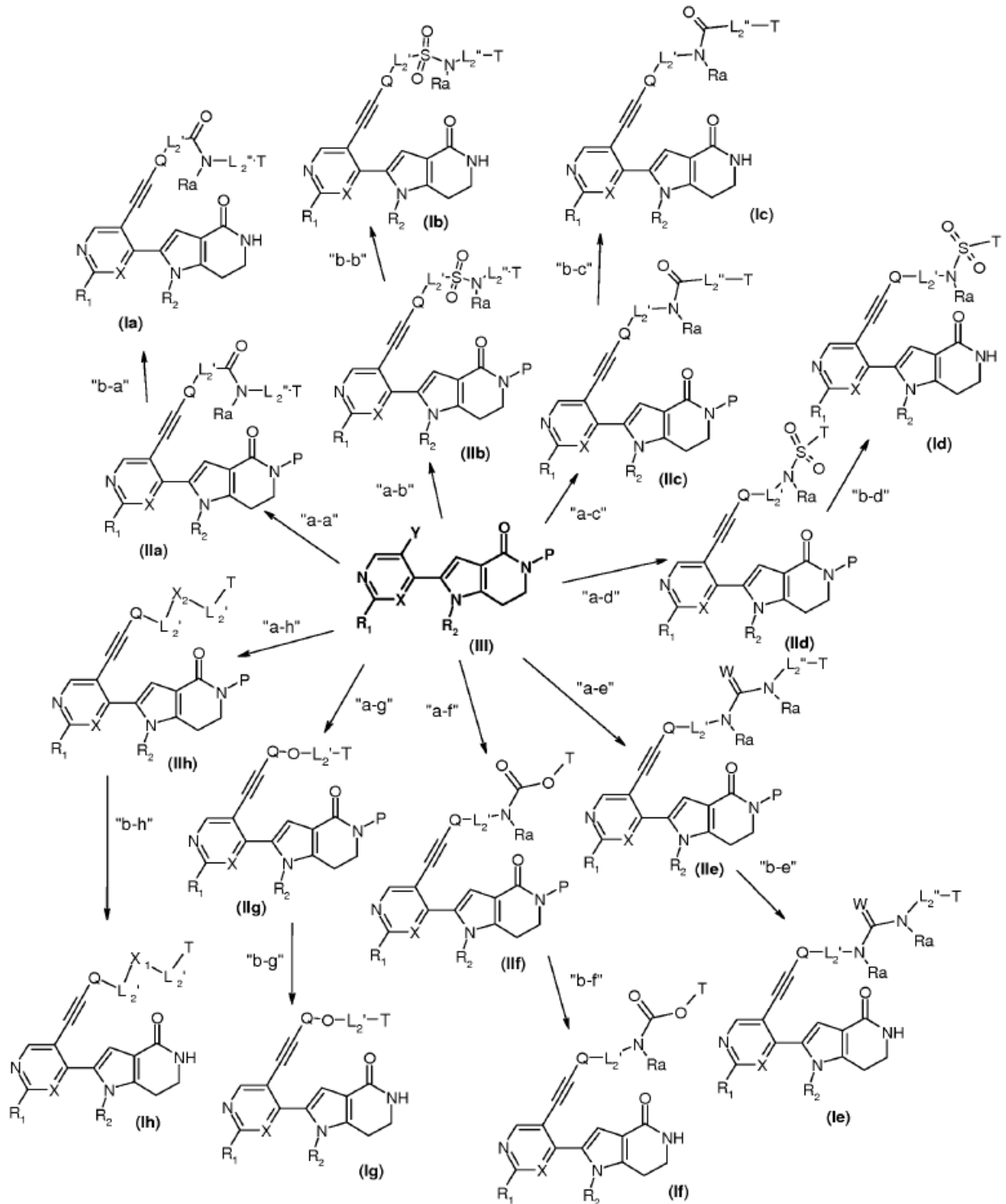
20

25

30

35

Método A



En el esquema anterior, R₁, R₂, X, Q, T, P y Ra son como se definen anteriormente, Y es halógeno, W es O o S, X₁ es O o NH, X₂ es O o NP, en donde P es H o un grupo protector adecuado, preferiblemente el grupo *tert*-butoxicarbonilo, y los significados de L₂' y L₂" son los siguientes:

para compuestos de la fórmula (Ia): L₂' es una unión directa, -C(RaRb)-, -C(RaRb)C(RaRb)- o -OC(RaRb)- y L₂" es una unión directa, -C(RaRb)- o -C(RaRb)C(RaRb)-;

para compuestos de la fórmula (Ib): L₂' es una unión directa o -C(RaRb) y L₂" es una unión directa;

para compuestos de la fórmula (Ic): L₂' es una unión directa, -C(RaRb) o -C(RaRb)C(RaRb)- y L₂" es una unión directa, -C(RaRb)-, -C(RaRb)C(RaRb)-, $\begin{matrix} \nabla \\ -C-CONRa \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \wedge \\ -CH-CH- \end{matrix}$;

para compuestos de la fórmula (Id): L₂' es una unión directa;

5 para compuestos de la fórmula (Ie): L₂' es una unión directa y L₂" es una unión directa;

para compuestos de la fórmula (If): L₂' es una unión directa;

para compuestos de la fórmula (Ig): L₂' es -C(RaRb)(C(RaRb))_nC(RaRb);

para compuestos de la fórmula (Ih): L₂' es -C(RaRb)-;

en donde Ra, Rb y n son como se definen anteriormente.

10 Según las etapas "a-a", "a-b", "a-c", "a-d", "a-e", "a-f", "a-g" y "a-h" del método A, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (III) con un intermedio de las fórmulas (1a)-(1h) indicado en la tabla 1 siguiente, en las condiciones de reacción de Sonogashira para dar un intermedio de las fórmulas (IIa)-(IIh).

Tabla 1

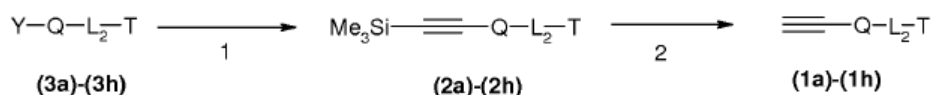
Estructura del intermedio	Intermedio n.º
$\equiv-Q-L_2'-CO-NRa-L_2''-T$	(1a)
$\equiv-Q-L_2'-SO_2-NRa-L_2''-T$	(1b)
$\equiv-Q-L_2'-NRa-CO-L_2''-T$	(1c)
$\equiv-Q-L_2'-NRa-SO_2-L_2''-T$	(1d)
$\equiv-Q-L_2'-NRa-CW-NRa-L_2''-T$	(1e)
$\equiv-Q-L_2'-NRa-COO-T$	(1f)
$\equiv-Q-O-L_2'-T$	(1g)
$\equiv-Q-L_2'-X_2-L_2''-T$	(1h)

15 La reacción de Sonogashira puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (PdCl₂(PPh₃)₂), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh₃)₄) y similares, y de un catalizador de cobre adecuado tal como CuI. Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, dietilamina, diisopropilamina y similares, opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina, en disolventes tales como acetonitrilo, DMF, tolueno, Et₂O o dioxano, a temperaturas que oscilan entre -10 °C y la temperatura de reflujo, mediante un aparato de microondas y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

20 Según las etapas "b-a", "b-b", "b-c", "b-d", "b-e", "b-f", "b-g" y "b-h", los intermedios de las fórmulas (IIa)-(IIh), en donde P es un grupo protector adecuado tal como el grupo *terc*-butoxicarbonilo, pueden desprotegerse en condiciones ácidas, por ejemplo, con ácido clorhídrico (HCl) en dioxano, THF, Et₂O o ácido trifluoroacético (TFA) en DCM, a temperaturas que oscilan entre 0 °C y 40 °C, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 24 horas, para dar finalmente los compuestos de las fórmulas (Ia)-(Ih).

Los intermedios de las fórmulas (1a)-(1h) se preparan como se describe en el esquema 3 siguiente, etapas 1 y 2:

Esquema 3



30 en donde:

L₂ es -L₂'-CONRa-L₂"- para los intermedios (1a), (2a) y (3a);

L₂ es -L₂'-SO₂NRa-L₂"- para los intermedios (1b), (2b) y (3b);

L₂ es -L₂'-NRaCO-L₂"- para los intermedios (1c), (2c) y (3c);

L₂ es -L₂'-NRaSO₂-L₂"- para los intermedios (1d), (2d) y (3d);

35 L₂ es -L₂'-NRaCWNRa-L₂"- para los intermedios (1e), (2e) y (3e);

L_2 es $-L_2'-NRaCOO-$ para los intermedios (1f), (2f) y (3f);

L_2 es $-O-L_2'-$ para los intermedios (1g), (2g) y (3g);

L_2 es $-L_2'-X_2-L_2'-$ para los intermedios (1h), (2h) y (3h).

Según la etapa "1" en el esquema 3, los intermedios (2a)-(2h) se obtienen haciendo reaccionar los intermedios (3a)-5 (3h), en donde Y es como se define anteriormente, con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonogashira como se describe para las etapas "a" del método A.

Según la etapa "2", a partir de los intermedios (2a)-(2h) se obtienen los intermedios (1a)-(1h) después de eliminar el grupo trimetilsililo en condiciones básicas con una base tal como carbonato de potasio o trietilamina (TEA), en disolventes como MeOH o EtOH o en presencia de una cantidad catalítica de sales de plata como triflato o nitrato, 10 en una mezcla de disolventes como MeOH, H₂O y DCM, a temperaturas que oscilan entre -20 °C y 50 °C, durante 1 hora a 24 horas.

Un compuesto de la fórmula (I) se prepara alternativamente según el método B mostrado a continuación.

15

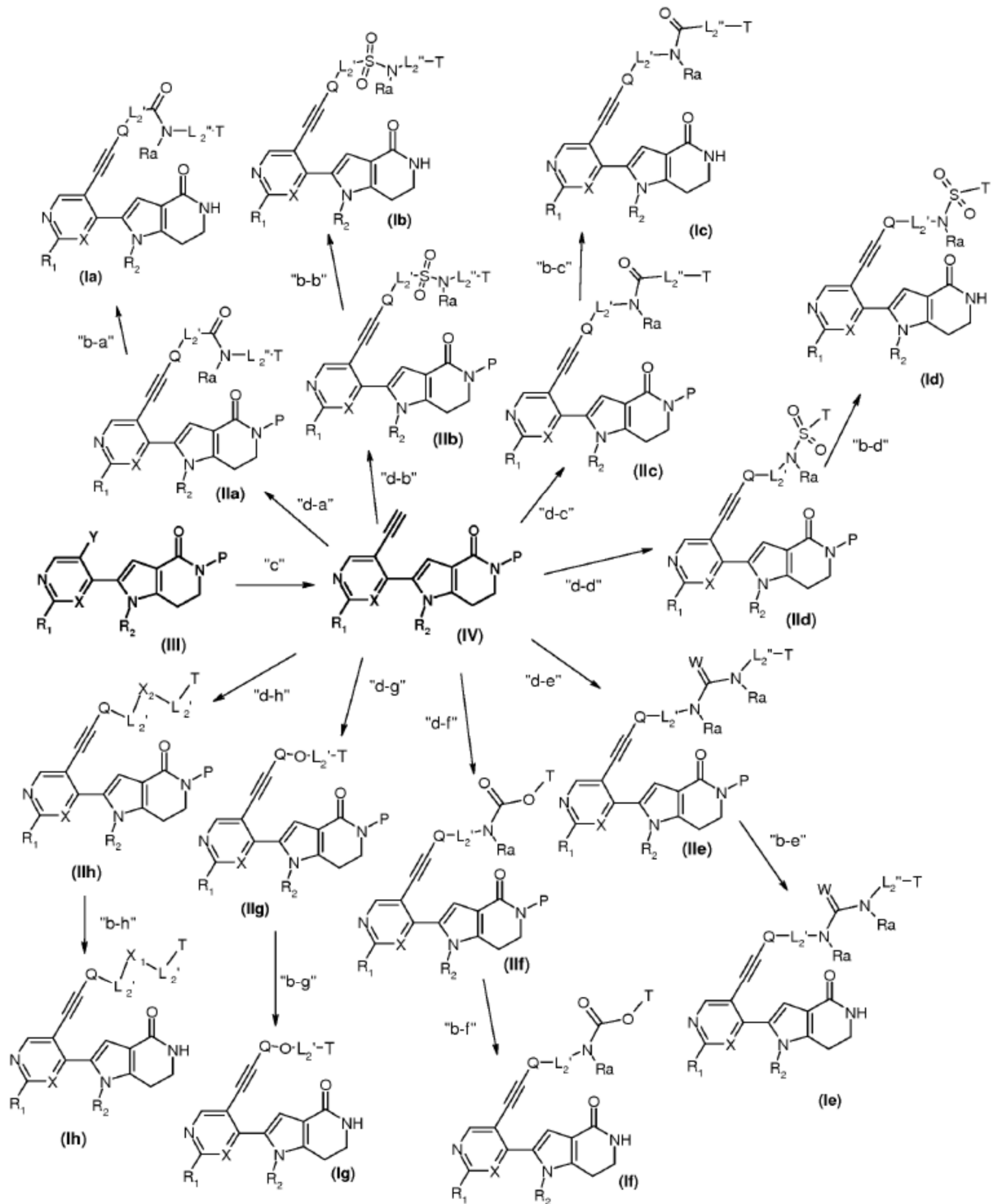
20

25

30

35

Método B



En el esquema anterior, R_1 , R_2 , X, Y, Q, T, P, Ra, W, X_1 , X_2 , L_2' y L_2'' son como se definen anteriormente.

Según la etapa "c" del método B, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula 5 (III) con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonogashira como se describe en la etapa 1 del esquema 3, a lo que sigue una desililación como se describe en la etapa 2 del esquema 3.

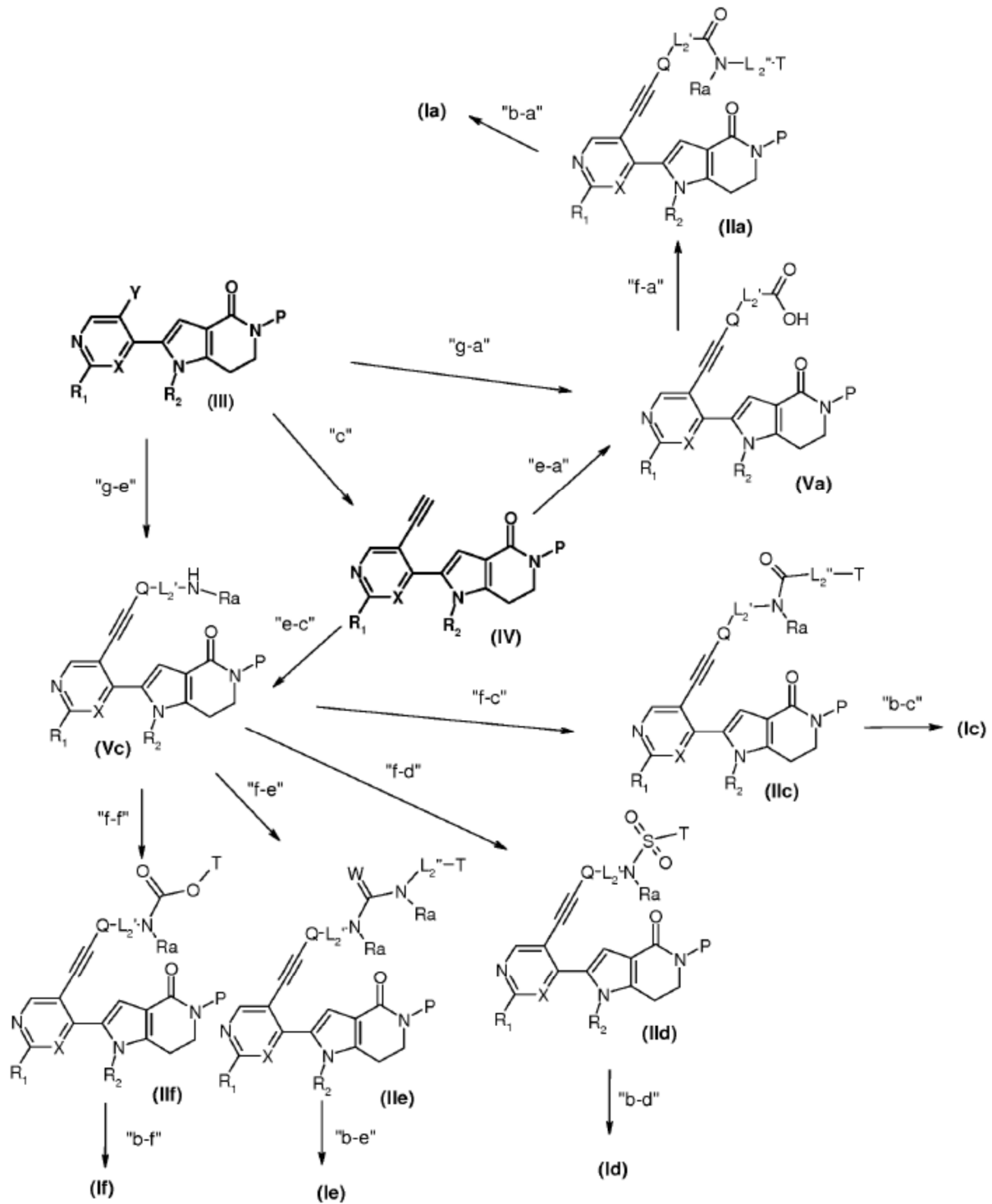
Según las etapas "d-a", "d-b", "d-c", "d-d", "d-e", "d-f", "d-g" y "d-h" del método B, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (IV) con un intermedio de las fórmulas (3a)-(3h) para dar un intermedio de las fórmulas (IIa)-(IIh), en las condiciones de reacción de Sonogashira como se describe en las etapas

"a" del método A.

Las etapas "b-a", "b-b", "b-c", "b-d", "b-e", "b-f", "b-g" y "b-h" se realiza como ya se ha descrito para las etapas "b" del método A.

Otros procesos de la presente descripción alternativos a los métodos A y B se exponen a continuación (métodos C y D). Los procedimientos siguientes solo son válidos para los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ic), (Id), (Ie) y (If).

Métodos C y D



En el esquema anterior, R₁, R₂, X, Y, Q, T, P, Ra, W, L₂' y L₂" son como se definen anteriormente.

Según la etapa "c" del método C, la reacción puede llevarse a cabo como se describe previamente para el método B.

Según la etapa "e-a" del método C, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (IV) con un intermedio de la fórmula (4), (Y-Q-L₂'-COY', representado en el esquema 4 siguiente), en donde Y' es OH, es decir, un ácido carboxílico, para dar un intermedio de la fórmula (Va), en las condiciones de reacción de Sonogashira, como se describe para las etapas "a" del método A.

Según la etapa "e-c" del método C, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (IV) con un intermedio de la fórmula (7) (Y-Q-L₂'-NHRa, representado en el esquema 4 siguiente), para dar un intermedio de la fórmula (Vc), en las condiciones de reacción de Sonogashira, como se describe para las etapas "a" del método A.

- 10 Según la etapa "f-a" del método C, un intermedio de la fórmula (Va) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (5) (RaNH-L₂'-T, representado en el esquema 4 siguiente) para obtener un intermedio de la fórmula (IIa), en presencia de un agente acoplador tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno o *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-metilpoliestireno, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

- Según la etapa "f-c" del método C, un intermedio de la fórmula (Vc) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (8) (Y'-CO-L₂'-T, representado en el esquema 4 siguiente) para obtener un intermedio de la fórmula (IIc). El compuesto (8), en donde Y' es un halógeno, preferiblemente Cl, se hace reaccionar con el intermedio (Vc) en condiciones diversas, por ejemplo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o *N,N*-dimetilformamida o similares, a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La reacción se lleva a cabo en presencia de un secuestrante de protones oportuno tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. El compuesto (8), en donde Y' es un grupo hidroxilo, se hace reaccionar en presencia de un agente acoplador tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno o *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-metilpoliestireno, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de otro reactivo acoplador tal como *N*-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, esta misma reacción también se lleva a cabo, por ejemplo, a través de un método de anhídridos mixtos, usando un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, isobutilo o isopropilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura que oscila entre aproximadamente -30 °C y la temperatura ambiente.

- Según la etapa "f-d" del método C, un intermedio de la fórmula (Vc) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (9) (Cl-SO₂-T, representado en el esquema 4 siguiente) para obtener un intermedio de la fórmula (IIId). Una tal reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, *N*-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como piridina, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 días.

- Según la etapa "f-e" del método C, un intermedio de la fórmula (Vc) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (10) (W=C=N-L₂'-T, representado en el esquema 4 siguiente) para obtener un intermedio de la fórmula (IIe). Tal intermedio de la fórmula (IIe), que puede ser un compuesto de urea cuando W = O, o un compuesto de tiourea cuando W = S, puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (Vc) con el isocianato o tioisocianato apropiado de la fórmula (10), respectivamente. Una tal reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano, normalmente a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Alternativamente, una urea de la fórmula (IIe) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (5) (RaNH-L₂'-T, representado en el esquema 4 siguiente) con trifosgeno (carbonato de bis(triclorometilo), O=C(OCCl₃)₂), a lo que sigue la adición del intermedio de la fórmula (Vc). Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA) o Na₂CO₃, en disolventes tales como diclorometano o cloroformo, a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -10 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

- 60 Según la etapa "f-f" del método C, un intermedio de la fórmula (Vc) se hace reaccionar con un intermedio de la

fórmula (11) (Cl-CO-O-T, representado en el esquema 4 siguiente) para obtener un intermedio de la fórmula (IIf). Una tal reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un secuestrante de protones oportuno tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina.

Según la etapa "g-a" del método D, un intermedio de la fórmula (III) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (27) ($\equiv\text{-Q-L}_2\text{'-COY'}$, en donde Y' es OH, como se representa en el esquema 5 siguiente) para producir directamente un intermedio de la fórmula (Va), en las condiciones de reacción de Sonogashira como se describen para las etapas "a" del método A.

Según la etapa "g-e" del método D, un intermedio de la fórmula (III) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (28) ($\text{C}\equiv\text{C-Q-L}_2\text{'-NHR}_a$, como se representa en el esquema 5 siguiente) para producir directamente un intermedio de la fórmula (Vc), en las condiciones de reacción de Sonogashira como se describen para las etapas "a" del método A.

15 Las etapas "b-a", "b-c", "b-d", "b-e" y "b-f" se llevan a cabo como ya se han descrito para el método A.

Otro proceso para obtener un compuesto de la fórmula (Ie) puede implicar también la conversión de un intermedio de la fórmula (IIf) directamente en un intermedio de la fórmula (IIe), seguida de la desprotección del grupo *terc*-butoxicarbonilo, como se describe anteriormente. En particular, un intermedio (IIf), en donde T es un grupo *p*-NO₂Ph (paranitrofenilo), puede hacerse reaccionar con una amina de la fórmula (5) (NHR_a-L₂'-T, como se representa en el esquema 4 siguiente) en disolventes como DCM, acetonitrilo, DMSO, DMF y eventualmente una mezcla de tales disolventes, en presencia de una amina terciaria tal como TEA, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

Los compuestos de la fórmula (Ie) pueden obtenerse también convirtiendo un intermedio de la fórmula (IIe), en donde R₁ es NH₂, en otros intermedios de la fórmula (IIe), en donde R₁ es NHR₃, R₃ es CHR₄R₅ y R₄ y R₅ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o R₄ y R₅ unidos entre sí representan un heterociclilo. Este proceso se lleva a cabo haciendo reaccionar un intermedio (IIe), en donde R₁ es NH₂, con un compuesto carbonílico de la fórmula R₄R₅CO en condiciones de alquilación reductora. En particular, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, en presencia de agentes reductores adecuados tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de tetraalquilamonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, y en presencia de un catalizador ácido tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Esta reacción va seguida de la eliminación del grupo protector P para dar el compuesto (Ie). Este proceso descrito para los compuestos de la fórmula (Ie) es adecuado para convertir también compuestos de las fórmulas (IIa)-(IId) y (IIf)-(IIh) en los correspondientes compuestos (Ia)-(Id) y (If)-(Ih).

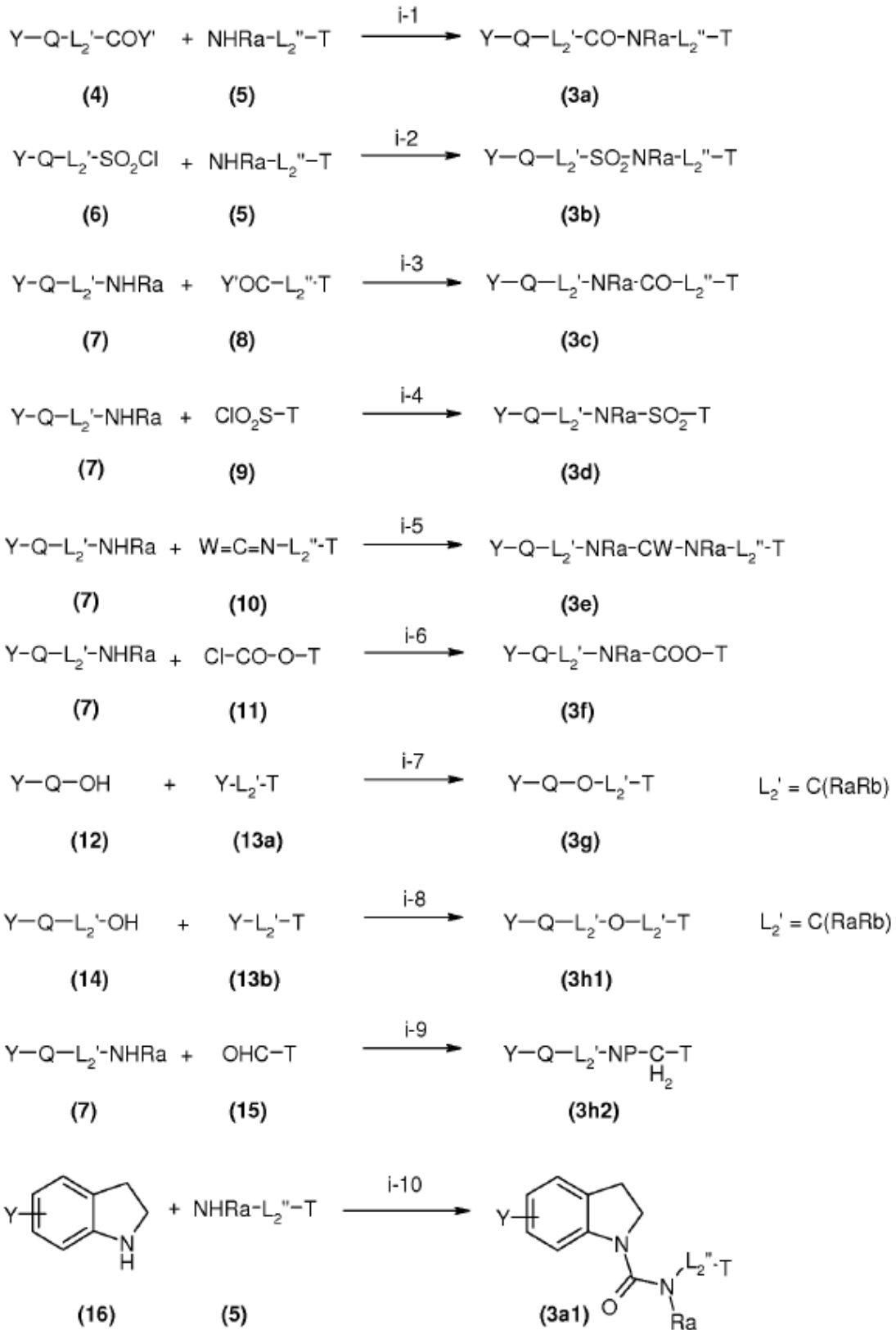
Preparación de los intermedios de las fórmulas (3a)-(3h)

Los compuestos de las fórmulas (3a)-(3h) se preparan como se describe en el esquema 4 siguiente, etapas i1-10, en donde Y' es halógeno o hidroxilo y las otras variables son como se definen anteriormente.

45

50

Esquema 4



Según la etapa i-1, un intermedio (3a) se obtiene haciendo reaccionar un intermedio (4) con un intermedio de la fórmula (5) en las condiciones de reacción expuestas para la etapa "f-c" del método C.

5 Según la etapa i-2, un intermedio de la fórmula (5) se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo de la fórmula (6)

para dar un intermedio de la fórmula (3b). Una tal reacción se lleva a cabo en las condiciones de reacción expuestas para la etapa "f-d" del método C.

Según la etapa i-3, un intermedio de la fórmula (3c) puede prepararse análogamente a la etapa i-1, haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (7) con un intermedio de la fórmula (8).

- 5 Según la etapa i-4, un intermedio de la fórmula (3d) puede prepararse análogamente a la etapa i-2, haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (7) con un cloruro de sulfonilo de la fórmula (9).

- Según la etapa i-5, un intermedio de la fórmula (3e), que puede ser un compuesto de urea cuando $W = O$ o un compuesto de tiourea cuando $W = S$, puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (7) con el isocianato o tioisocianato apropiado de la fórmula (10), respectivamente. Una tal reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción expuestas para la etapa "f-e" del método C. Alternativamente, un compuesto de urea de la fórmula (3e) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (7) con trifosgeno (carbonato de bis(triclorometilo), $O=C(OCCl_3)_2$), a lo que sigue la adición de un intermedio de la fórmula (5), o viceversa, haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (5) con trifosgeno, a lo que sigue la adición del un intermedio de la fórmula (7), un método bien conocido para la formación de ureas. Esta reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas para la etapa "f-e" del método C.
- 10
- 15

Según la etapa i-6, un intermedio de la fórmula (3f) puede prepararse haciendo reaccionar un cloroformiato de la fórmula (11) con un intermedio de la fórmula (7) en las mismas condiciones de reacción expuestas para la etapa "f-f" del método C.

- Según la etapa i-7, un intermedio de la fórmula (3g) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (12) con un intermedio de la fórmula (13a) en las condiciones de reacción de Williamson, un método general para la preparación de éteres, o por métodos similares. Una tal reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH, NaH, piridina y similares, eventualmente en presencia de NaI para permitir el intercambio del haluro menos reactivo por yoduro, en disolventes adecuados como acetona, DMF, DMSO, acetonitrilo y similares, o en condiciones de catálisis de transferencia de fase, a temperaturas que oscilan entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura de reflujo, durante 6 a 48 horas.
- 20
- 25

Según la etapa i-8, un intermedio de la fórmula (3h1) puede prepararse análogamente a la etapa i-7, haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (14) con un intermedio de la fórmula (13b).

- Según la etapa i-9, un intermedio de la fórmula (3h2) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto amínico de la fórmula (7) con un aldehído de la fórmula (15) en condiciones de alquilación reductora. En particular, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, en presencia de agentes reductores adecuados tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de tetraalquilamonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, y en presencia de un catalizador ácido tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, a una temperatura que oscila entre aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. En caso de que se necesite un grupo protector para las etapas sintéticas posteriores, el compuesto (3h2) en donde P es H puede convertirse en el compuesto (3h2) en donde P es un grupo *tert*-butoxicarbonilo usando carbonato de di-*tert*-butilo ($(Boc)_2O$) en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) y en disolventes como DCM, a una temperatura que oscila entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de 1 hora a 24 horas.
- 30
- 35
- 40

Un caso particular de la presente descripción es el representado por un intermedio de la fórmula (3a), en donde Q es uno de los sistemas anulares bicíclicos B o C, L_2' es una unión directa y L_2'' e Y son como se definen anteriormente, es decir, el intermedio de la fórmula (3a1).

- Según la etapa i-10, un intermedio de la fórmula (3a1) se prepara análogamente al método descrito en la etapa i-5, haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (5), $RaNH-L_2''-T$, con trifosgeno (carbonato de bis(triclorometilo), $O=C(OCCl_3)_2$), a lo que sigue la adición de un intermedio de la fórmula (16).
- 45

Los compuestos (4)-(16) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos bien conocidos en la bibliografía y por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las indolinas de la fórmula (16) pueden prepararse según los procedimientos descritos en J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 14844-14845 y en el documento WO 2010/043000.

50

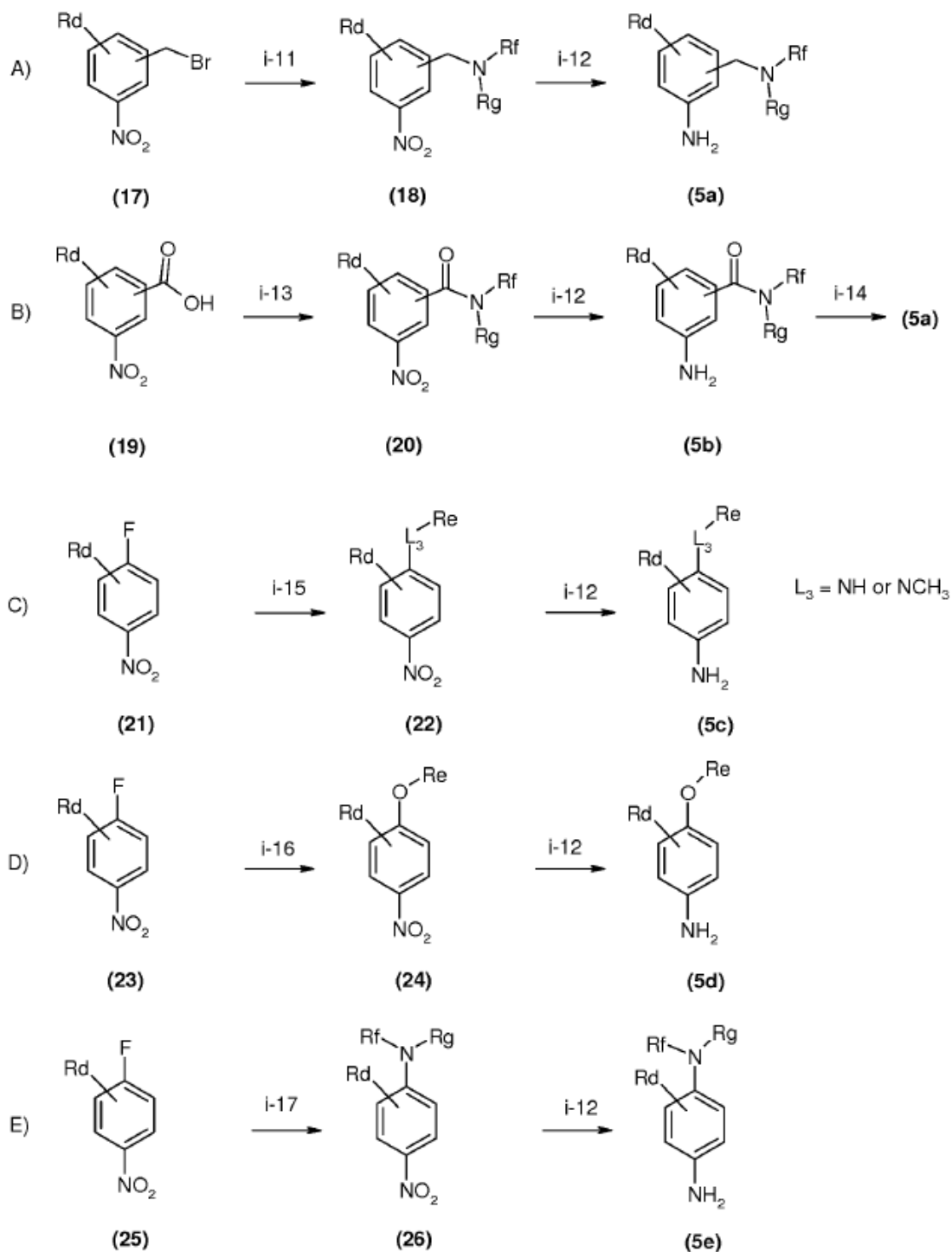
Los compuestos específicos de la fórmula (5), $RaNH-L_2''-T$, pueden prepararse según distintos métodos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (5) en donde Ra es hidrógeno, L_2'' es una unión directa y T es J, en donde J es como se define anteriormente, pueden sintetizarse por varios procedimientos que dependen de L_3 , en algunos casos basados en métodos descritos en la bibliografía (véase como ejemplo Journal of Medicinal Chemistry 2010, 53, 4701-4719).

55

Estos casos particulares de aminas (5a)-(5e) se exponen en el esquema 4a siguiente, en donde L_3 es una unión

directa, O, NH, NCH₃, CH₂ o C=O, y Rd y Re son como se definen anteriormente.

Esquema 4a



En el esquema 4a, las aminas (5a), en donde L₃ es CH₂ y Re es NRfRg, pueden prepararse según el procedimiento 5 A).

Las aminas de la fórmula (5b), en donde L₃ es CO y Re es NRfRg, se obtienen por el procedimiento B).

A partir de los compuestos (5b) descritos en el esquema 4a, pueden obtenerse también los compuestos (5a).

Las aminas de la fórmula (5c), en donde L₃ es NH o NCH₃ y Re es como se define anteriormente, se obtienen por el procedimiento C).

Las aminas de la fórmula (5d), en donde L_3 es O y Re es como se define anteriormente, se obtienen por el procedimiento D).

Las aminas de la fórmula (5e), en donde L_3 es una unión directa y Re es NRfRg, se obtienen por el procedimiento E).

- 5 Procedimiento A): según la etapa i-11, un intermedio de la fórmula (17) se hace reaccionar con un intermedio RfRgNH puro o en disolventes como acetonitrilo, DCM y THF anhidros, a temperaturas que oscilan entre 0 °C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo de 1 hora a 48 horas, para dar el compuesto (18). Según la etapa i-12, el compuesto de la fórmula (18) se hace reaccionar con polvo de hierro en presencia de cloruro de amonio, en disolventes como EtOH, MeOH y sus mezclas con agua, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 1 hora a 48 horas, para obtener el compuesto de la fórmula (5a). Diversos métodos alternativos disponibles en la bibliografía y bien conocidos por el experto en la técnica pueden usarse para llevar a cabo la etapa i-12. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de Pd/C y formiato de amonio (HCOONH_4), en un disolvente como metanol, etanol y similares, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo y durante 30 minutos a 48 horas.
- 10 Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar (18) con cloruro de estaño ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en disolventes como etanol, metanol, DCM, acetato de etilo o una mezcla de los mismos, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 48 horas. En algunos casos, pueden ser necesarias modificaciones sintéticas adicionales de los grupos Rf o Rg para conseguir el producto final.

- Procedimiento B): según la etapa i-13 del esquema 4a, un intermedio de la fórmula (19) se hace reaccionar con un intermedio RfRgNH, como se describe para la etapa "f-c" del método C, para dar el compuesto (20). Según la etapa i-12, el compuesto (290) se hace reaccionar en las mismas condiciones ya expuestas para la etapa i-12 del procedimiento A) para dar una amina de la fórmula (5b). Según la etapa i-14, el compuesto (5b) puede transformarse en el compuesto (5a) por reducción con el complejo borano-tetrahidrofurano ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) en THF como disolvente, a temperaturas que oscilan entre 0 °C y la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 72 horas.
- 20

- 25 Procedimiento C): según la etapa i-15, un intermedio de la fórmula (21) se hace reaccionar con un intermedio ReNH_2 o ReNHCH_3 puro o en presencia de disolventes como acetonitrilo, DCM y THF anhidros, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 1 hora a 72 horas, para dar el compuesto (22), el cual se hace reaccionar como ya se ha indicado en la etapa i-12 para dar el compuesto (5c).

- 30 Procedimiento D): según la etapa i-16, un intermedio de la fórmula (23) se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula Re-OH, en presencia de NaH (hidruro de sodio), en disolventes como THF anhidro, a temperaturas que oscilan entre -10 °C y la temperatura ambiente, durante 1 hora a 24 horas, para dar el compuesto (24), el cual se hace reaccionar como ya se ha descrito en la etapa i-12 para dar un intermedio de la fórmula (5d).

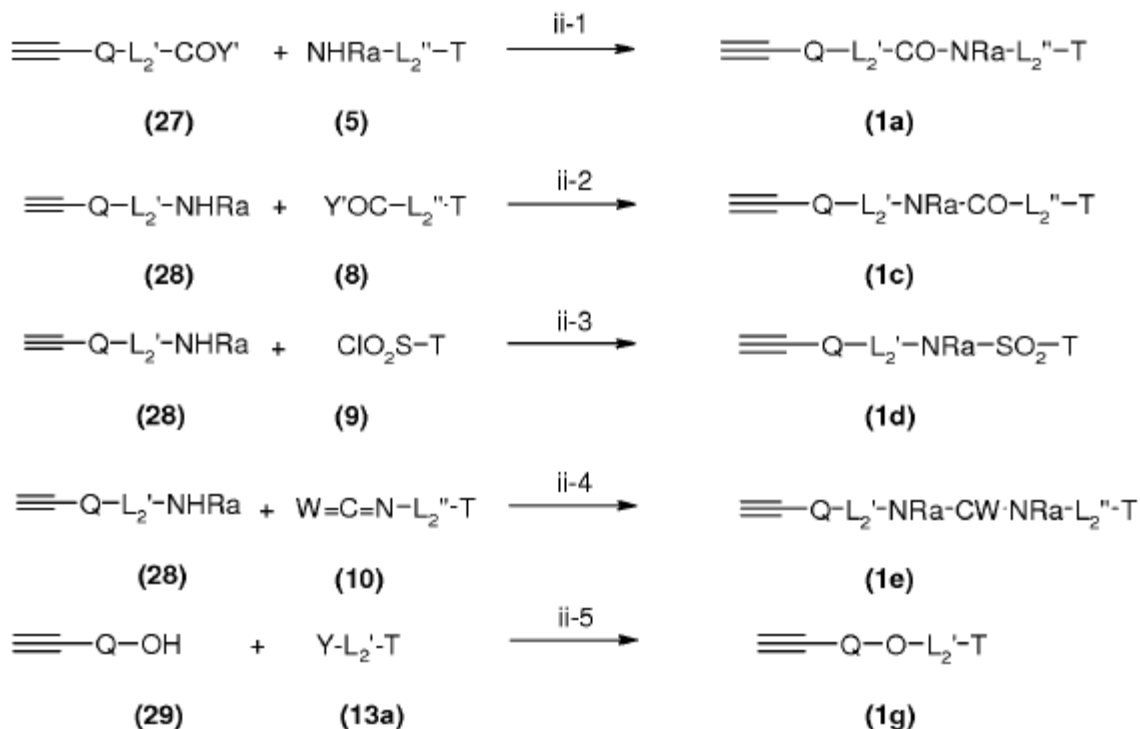
- Procedimiento E): según la etapa i-17, un intermedio de la fórmula (25) se hace reaccionar con un intermedio RfRgNH puro o en presencia de disolventes como acetonitrilo, DCM y THF anhidros, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 1 hora a 72 horas, para dar el compuesto (26), el cual se hace reaccionar como ya se ha descrito en la etapa i-12 para dar un intermedio de la fórmula (5e).
- 35

- Los compuestos específicos alternativos de las fórmulas (1a), (1c), (1d), (1e) y (1g) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de las fórmulas (27), (28) y (29), ya funcionalizados con el grupo etinilo, con compuestos de las fórmulas (5), (8), (9), (10) y (13a), como se describe en el esquema 5 siguiente, en donde todas las variables son como se definen anteriormente.
- 40

45

50

Esquema 5



Según la etapa ii-1, un intermedio de la fórmula (1a) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (27), en donde Y' es OH, con un intermedio de la fórmula (5) en las mismas condiciones de reacción 5 descritas para la etapa "f-c" del método C.

Según la etapa ii-2, un intermedio de la fórmula (1c) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (28) con un intermedio de la fórmula (8) en las mismas condiciones de reacción descritas para la etapa "f-c" del método C.

Según la etapa ii-3, un intermedio de la fórmula (1d) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (28) con un intermedio de la fórmula (9) en las mismas condiciones de reacción descritas para la etapa "f-d" 10 del método C.

Según la etapa ii-4, un intermedio de la fórmula (1e) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (28) con un intermedio de la fórmula (10) en las mismas condiciones de reacción descritas para la etapa "f-e" del método C.

15 Según la etapa ii-5, un intermedio de la fórmula (1g) puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (29) con un intermedio de la fórmula (13a) en las mismas condiciones de reacción descritas para la etapa i-7 del esquema 4.

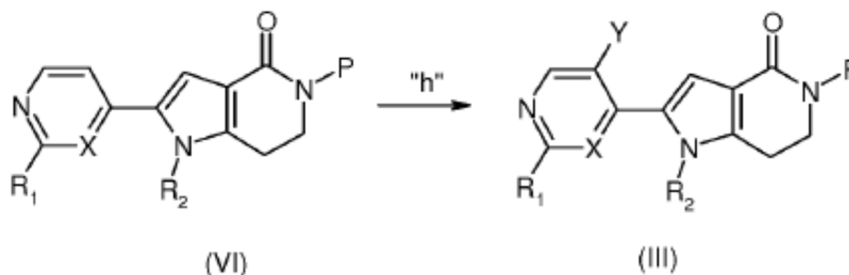
Los compuestos específicos de las fórmulas (27), (28) y (29) están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente según métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

20 Preparación de intermedios de las fórmulas (III) y (IV)

La presente descripción describe además los procesos para la preparación de los intermedios de la fórmula (III) útiles para la síntesis de diferentes intermedios de la fórmula (II), que se preparan según los esquemas 6 a 11 siguientes expuestos a continuación.

En particular, los compuestos de la fórmula (III), en donde X es N, Y es I o Br, R₁ es NH₂ y P y R₂ son como se 25 definen anteriormente, pueden prepararse a partir de un intermedio de la fórmula (VI) por halogenación según los métodos expuestos en la bibliografía (WO 2010/145998), como se describe en el esquema 6 siguiente.

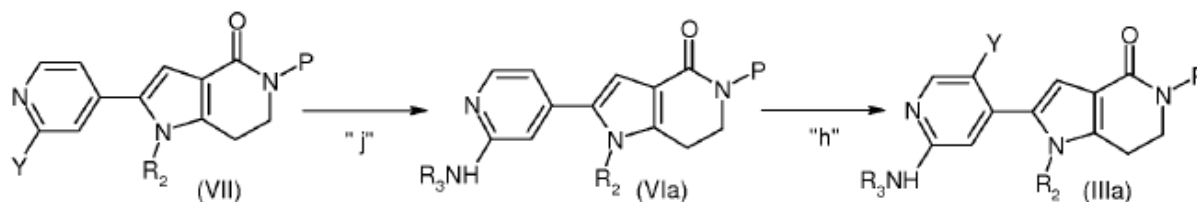
Esquema 6



Según la etapa "h", un intermedio de la fórmula (VI) se hace reaccionar con trifluoroacetato de plata y yodo para obtener así un intermedio de la fórmula (III), en donde Y es I, siempre que R₁ sea NH₂ o NHR₃, en donde R₃ es como se define anteriormente, pero no COR'. Alternativamente, el compuesto (VI) puede hacerse reaccionar con NBS en disolventes como DMF, para obtener así un intermedio de la fórmula (III), en donde Y es Br, siempre que R₁ sea NH₂ o NHR₃, en donde R₃ es como se define anteriormente, pero no COR'.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden obtenerse también según una serie de métodos diferentes, dependiendo de las fracciones estructurales específicas de los compuestos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (IIIa), en donde Y es I o Br, R₃ es H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un heterociclilo y R₂ y P son como se describen anteriormente, pueden prepararse según el procedimiento expuesto en el esquema 7 siguiente.

Esquema 7



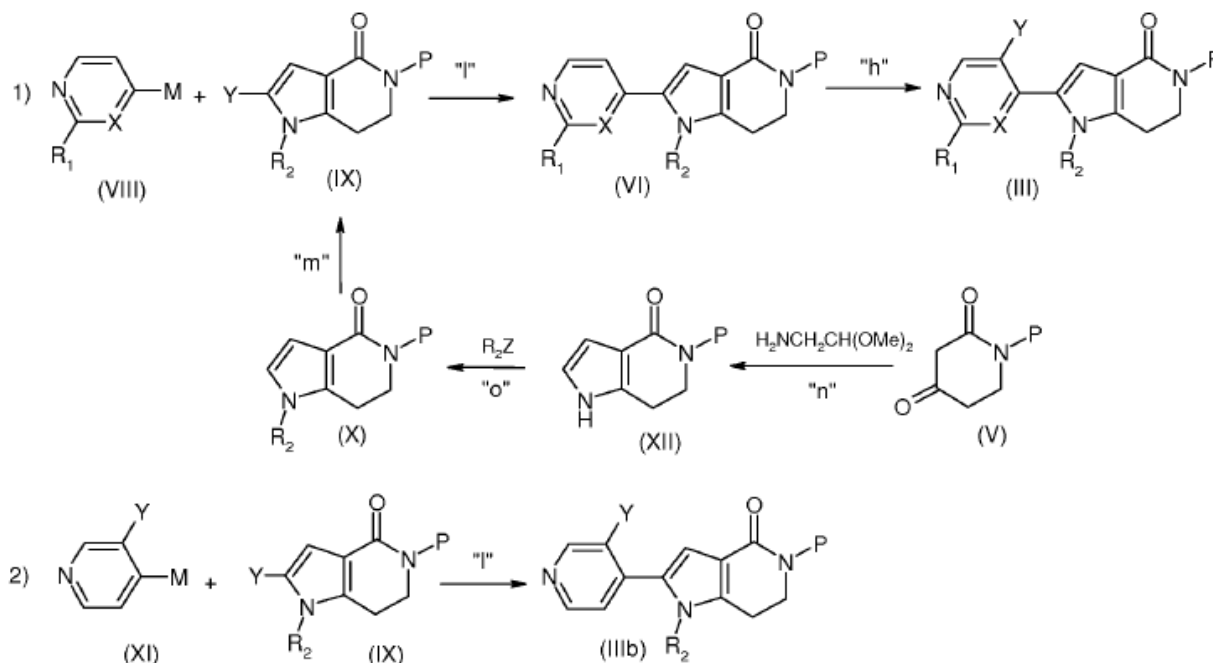
Según la etapa "j" del esquema 7, un intermedio de la fórmula (VII), en donde Y es Cl y R₂ y P son como se definen anteriormente, preparado como se describe en el documento WO 2004/058762 y en Journal of Medicinal Chemistry 2007, 50, 2647-54, se hace reaccionar con carbamato de *tert*-butilo (*t*-BuCOONH₂) (cuando R₃ y P son H en (VIa)) después del tratamiento ácido según la etapa "b" del método A) o con una amina R₃NH₂ (cuando R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un heterociclilo en (VIa)), en presencia de un catalizador de paladio (Pd(AcO)₂, PdCl₂, Pd₂dba₃) y un ligando adecuado (PPh₃, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) o *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*rac*-Binap)), usando una base tal como Cs₂CO₃, LiHMDS, NaHMDS, en disolventes como DMF, tolueno, dioxano, acetonitrilo y similares, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 48 horas, para dar un intermedio de la fórmula (VIa). El intermedio (VII) también puede hacerse reaccionar con una amina R₃NH₂ (en donde R₃ es H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un heterociclilo) en disolventes como metanol, etanol, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo o con irradiación de microondas, durante periodos que varían de 1 hora a 48 horas.

Según la etapa "h", un intermedio de la fórmula (VIa) se hace reaccionar en las mismas condiciones de reacción descritas previamente en el esquema 6 para dar finalmente un intermedio de la fórmula (IIIa).

Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse también como se representa en el esquema 8 siguiente. Este enfoque sintético implica una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un intermedio de la fórmula (VIII), en donde R₁ y X son como se definen anteriormente y M es un grupo de reacción adecuado tal como, por ejemplo, un ácido borónico B(OH)₂, un éster borónico B(OAlk)₂ o Sn(Alk)₃, en donde Alk es alquilo C₁-C₆, y un intermedio de la fórmula (IX), en donde Y es Br o I y R₂ y P son como se definen anteriormente.

35

Esquema 8



Por consiguiente, un proceso 1) del esquema 8 de la presente descripción comprende las etapas siguientes:

Etapas "l": reacción de acoplamiento cruzado de compuestos de la fórmula (VIII) con compuestos de la fórmula (IX).

- 5 Estas reacciones de acoplamiento cruzado pueden realizarse en condiciones estándar como para el acoplamiento de Suzuki, usando un catalizador a base de Pd ($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), con una base adecuada tal como carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), fosfato de potasio (K_3PO_4), en disolventes orgánicos adecuados tales como dioxano, DMF, tolueno y similares, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 48 horas.
- 10 Etapa "h": reacción del intermedio de la fórmula (VI) en las mismas condiciones descritas para la etapa "h" del esquema 6, para dar un intermedio de la fórmula (III), siempre que R_1 sea NHR_3 y R_3 sea como se define anteriormente, pero no COR'.

Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse según métodos conocidos por el experto en la técnica.

- 15 El intermedio de la fórmula (IX) puede prepararse según el procedimiento siguiente:

Etapas "m": reacción de un intermedio de la fórmula (X), en donde P y R_2 son como se definen anteriormente, por halogenación estándar con NBS o NIS en disolventes orgánicos adecuados, tales como una mezcla de THF-metanol o DMF, a una temperatura de -20°C a 40°C , durante un tiempo que varía de 30 minutos a 48 horas.

El intermedio de la fórmula (X) puede prepararse según las etapas siguientes:

- 20 Etapa "n": reacción de un intermedio de la fórmula (V), en donde P es H o un grupo *terc*-butoxicarbonilo, con 2,2-dimetoxietilamina en disolventes tales como tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de 1 hora a 72 horas, para dar un intermedio que se trata posteriormente en condiciones ácidas (HCl, TFA) en una diversidad de disolventes tales como DCM, éter dietílico o dioxano, a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 48 horas, para dar un intermedio de la fórmula (XII), en donde P es H. El compuesto (XII) puede protegerse de nuevo cuando se necesite, por ejemplo, con dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc_2O), lo que proporciona el compuesto (X), en donde P es el grupo *terc*-butoxicarbonilo.

- 30 Etapas "o": reacción del intermedio de la fórmula (XII) con un agente alquilante R_2Z , en donde R_2 es como se define anteriormente, pero no hidrógeno y Z es halógeno, tosilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo u otro grupo saliente adecuado, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, carbonato de cesio (Cs_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), hidruro de sodio (NaH), NaOH, DBU, LiHMDS y similares, en disolventes como 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y THF, a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

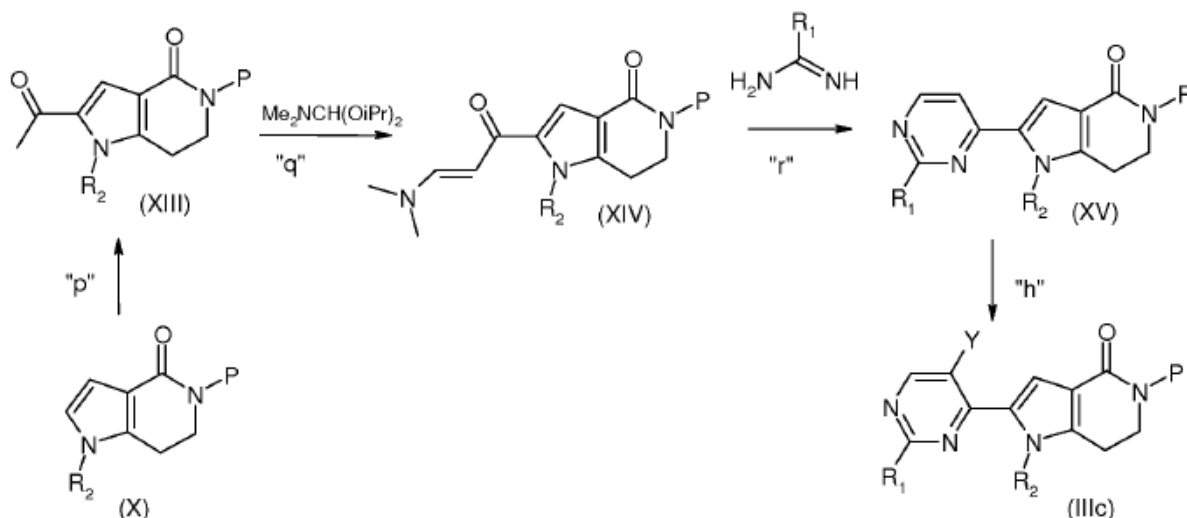
El proceso 2) del esquema 8 de la presente descripción expone la síntesis de un compuesto particular de la fórmula (IIIb) obtenido por reacción de un intermedio (XI), en donde M es un grupo éster borónico de pinacol e Y es Br, con un intermedio de la fórmula (IX), en donde Y es Br y P y R₂ son como se definen anteriormente.

Por consiguiente, el proceso 2) del esquema 8 comprende la etapa siguiente:

- 5 Etapa "l": reacción de un intermedio de la fórmula (XI) con un intermedio de la fórmula (IX) en las mismas condiciones descritas previamente para la etapa "l" mediante una reacción de acoplamiento cruzado.

El intermedio (X) es útil también para obtener otros compuestos de la fórmula (III). En el esquema 9 siguiente se muestra el proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (IIIc), en donde P, R₁, R₂ e Y son como se definen anteriormente.

10 Esquema 9



Por consiguiente, un proceso más de la presente descripción comprende las etapas siguientes:

- 15 Etapa "p": reacción de un intermedio de la fórmula (X), en donde P es H o un grupo *tert*-butoxicarbonilo, con cloruro de acetilo o anhídrido acético en disolventes como diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, THF o dioxano, en presencia de un catalizador tal como tricloruro de aluminio (AlCl₃), tetracloruro de titanio (TiCl₄), un complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (BF₃·Et₂O), dicloruro de cinc (ZnCl₂), a temperaturas que oscilan entre 0 °C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

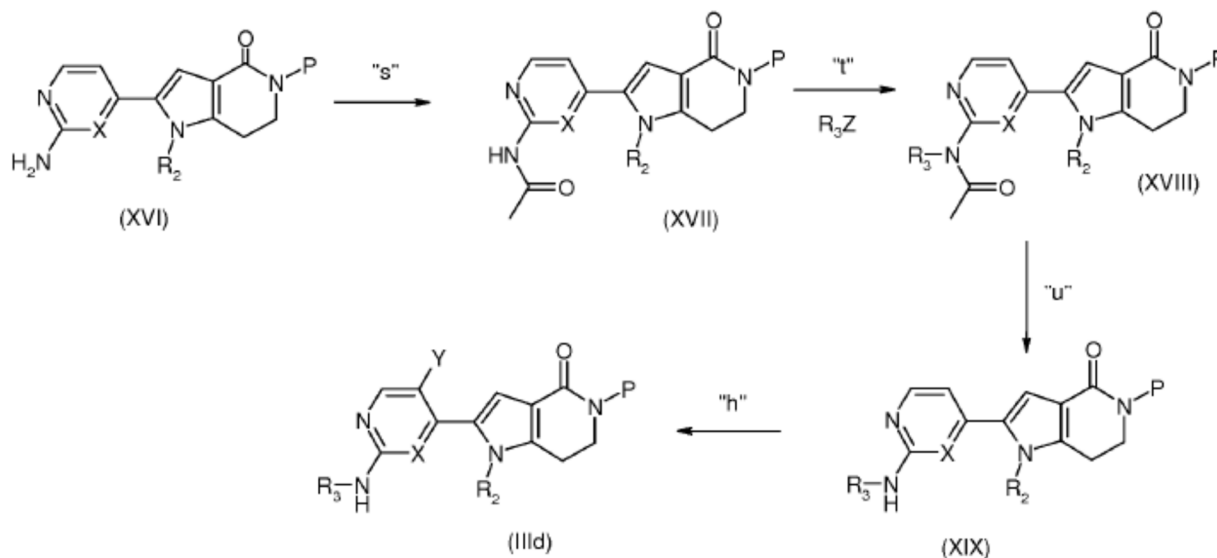
- 20 Etapa "q": reacción de un intermedio de la fórmula (XIII), en donde P es H o un grupo *tert*-butoxicarbonilo, con diisopropilacetald de dimetilformamida, dimetilacetald de dimetilformamida, dietilacetald de dimetilformamida o di-*tert*-butilacetald de dimetilformamida, en disolventes como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, a temperaturas que oscilan entre 0 °C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

- 25 Etapa "r": reacción de un intermedio de la fórmula (XIV), en donde P es H o un grupo *tert*-butoxicarbonilo, con una guanidina adecuada, en donde R₁ es NH₂ o R₃NH y R₃ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o heterocíclico, en disolventes como metanol, etanol, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, en presencia de una base tal como metilato de sodio (MeONa), etilato de sodio (EtONa), *tert*-butóxido de sodio (*t*BuONa), acetato de potasio (AcONa), a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

- 30 Etapa "h": halogenación del intermedio resultante de la fórmula (XV) en las mismas condiciones descritas para la etapa "h" del esquema 6 para dar el compuesto de la fórmula (IIIc), siempre que R₁ sea NHR₃ y R₃ sea H, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un heterocíclico.

El esquema 10 a continuación muestra un proceso alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula (IIIId), en donde P es hidrógeno, R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y R₂, X e Y son como se definen anteriormente.

Esquema 10



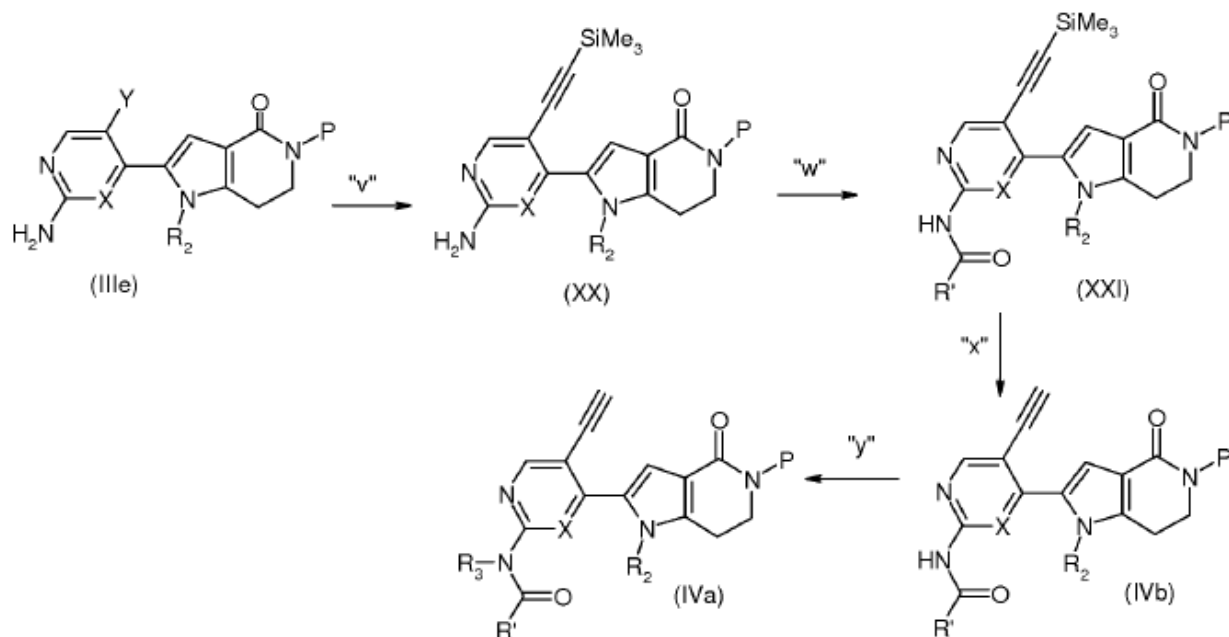
Por consiguiente, un proceso más de la presente descripción comprende las etapas siguientes:

- 5 Etapa "s": reacción de un intermedio de la fórmula (XVI), en donde P es un grupo protector adecuado (por ejemplo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo) y R_2 y X son como se definen anteriormente, con anhídrido acético o cloruro de acetilo en disolventes como diclorometano o THF, en presencia de una base tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA) y una cantidad catalítica de un promotor de la transferencia de acilo como piridina o dimetilaminopiridina (DMAP), a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 1 hora a 72 horas, para dar un intermedio de la fórmula (XVII).
- 10 Etapa "t": alquilación del compuesto resultante de la fórmula (XVII) con un agente alquilante R_3Z , en donde Z es como se define anteriormente y R_3 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, según el método descrito para la etapa "o" del esquema 8, seguida de la eliminación del grupo protector P (por ejemplo, cuando es un grupo *tert*-butoxicarbonilo) en condiciones ácidas según las etapas "b" del método A, para conseguir el intermedio de la fórmula (XVIII), en donde P es H.
- 15 Etapa "u": reacción del compuesto de la fórmula (XVIII), en donde P es H, en condiciones básicas usando carbonato de potasio (K_2CO_3) o trietilamina (TEA) en disolventes como metanol, etanol y similares, a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a 24 horas, para obtener así el intermedio de la fórmula (XIX).
- 20 Etapa "h": halogenación del intermedio de la fórmula (XIX) en las mismas condiciones descritas para la etapa "h" del esquema 6, lo que proporciona compuestos de la fórmula (III d), en donde P es H y R_2 , R_3 , X e Y son como se definen anteriormente.

La presente descripción describe además los procesos para la preparación de los intermedios de las fórmulas (IVa) y (IVb), útiles para la síntesis de compuestos de la fórmula (I), en donde R_1 es NHR_3 y R_3 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un heterociclilo o $\text{R}'\text{CO}$ y las otras variables son como se definen
 25 anteriormente. En el intermedio (IVa), R' es preferentemente un grupo metilo.

La preparación de los intermedios de las fórmulas (IVa) y (IVb) se expone en el esquema 11 siguiente.

Esquema 11



Por consiguiente, un proceso más de la presente descripción comprende las etapas siguientes:

5 Etapa "v": reacción de un intermedio de la fórmula (IIIe), en donde P es un grupo protector *tert*-butoxicarbonilo e Y y R₂ son como se definen anteriormente, con trimetilsililacetileno en las condiciones de reacción de Sonogashira como se describe para las etapas "a" del método A.

10 Etapa "w": reacción de un intermedio de la fórmula (XX) con anhídrido de ácido (R'CO)₂O o cloruro de acilo "R'COCl en disolventes como diclorometano o THF, en presencia de una base como trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA) y una cantidad catalítica de un promotor de la transferencia de acilo como piridina, dimetilaminopiridina (DMAP), a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, durante un tiempo que varía de 1 hora a 72 horas, para dar un intermedio de la fórmula (XXI).

15 Etapa "x": el compuesto de la fórmula (XXI) se hace reaccionar con una base tal como trietilamina (TEA), carbonato de potasio (K₂CO₃) o carbonato de cesio (Cs₂CO₃) en disolventes como metanol, etanol y similares, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y 40 °C, durante un tiempo que varía de 1 hora a 48 horas, para obtener el compuesto (IVb).

Etapa "y": reacción con un agente alquilante R₃Z, en donde Z es como se define anteriormente y R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en las mismas condiciones de reacción descritas para la etapa "o" del esquema 8, lo que proporciona el intermedio de la fórmula (IVa)

20 Un intermedio de la fórmula (IVa) puede transformarse posteriormente en un compuesto de la fórmula (I) haciéndole reaccionar con intermedios de las fórmulas (3a)-(3h) en las mismas condiciones de reacción descritas para las etapas "d" del método B, con la subsiguiente eliminación del grupo protector P de *tert*-butoxicarbonilo en las mismas condiciones ácidas expuestas previamente y la eliminación final del grupo acilo R'CO, en donde R' es preferentemente un grupo metilo, en las mismas condiciones básicas descritas previamente para la etapa "u" del esquema 10.

25 Un intermedio de la fórmula (IVb) puede transformarse posteriormente en un compuesto de la fórmula (I) haciéndole reaccionar con intermedios de las fórmulas (3a)-(3h) en las mismas condiciones de reacción descritas para las etapas "d" del método B, con la subsiguiente eliminación del grupo protector P de *tert*-butoxicarbonilo en las mismas condiciones ácidas descritas previamente.

Farmacología

30 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Para evaluar la actividad antiproliferativa de un compuesto de la fórmula (I), se usaron las líneas celulares humanas siguientes: carcinoma ovárico, A2780 y de mama, MCT7; carcinoma medular de tiroides, TT y MZ-CRC-1, que contienen los receptores mutados RET-C634W y RET-M918T, respectivamente; carcinoma pulmonar microcítico, LC-2/ad, que expresa el producto del gen de fusión CCDC6-RET. Las células en crecimiento exponencial se

sembraron e incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con el 5 % de CO₂ usando el medio apropiado enriquecido con el 10 % de suero bovino fetal. A las 24 horas de la siembra de las células en las placas, se añadieron al medio dosis escalares de los compuestos disueltos en DMSO al 0,1 % y las células se expusieron a los fármacos durante 72 horas (MCF-7 y A2870) o durante 144 horas (TT, MZ-CRC-1 y LC-2/ad), según su distinta tasa de proliferación. Al final del tratamiento, se determinó la proliferación celular mediante un sistema de monitorización del ATP intracelular (CellTiterGlo - Promega), según las instrucciones del fabricante, y usando un instrumento Envision (PerkinElmer) para la lectura. Los datos obtenidos para las células tratadas con los compuestos en relación con el vehículo se compararon usando el software Assay Explorer (Symyx Technologies Inc.). Los valores de la CI₅₀ se calcularon mediante ajuste de curvas por interpolación sigmoidea.

10 Ensayo de solubilidad de alto rendimiento

Se prepararon suspensiones/disoluciones de una concentración nominal de 200 µM de un compuesto de la fórmula (I) en tampón de fosfato de potasio a pH = 7 y tampón de ácido cítrico a pH = 3, en una placa con un filtro de 0,2 µm "Multiscreen-HTS" (Millipore, Billerica, MA, EE. UU.). Estas disoluciones se agitaron durante 10 minutos y se almacenaron durante 24 horas a temperatura ambiente para presaturar el filtro de membrana y para alcanzar una "solubilidad pseudotermodinámica". Después, la placa se puso sobre una placa de 96 pocillos de 500 µl que contenía 200 µl de acetonitrilo en cada pocillo y se centrifugó a 2.000 rpm durante 5 minutos. Las disoluciones así obtenidas se analizaron simultáneamente por HPLC-UV con disoluciones estándar para su cuantificación.

En la tabla A siguiente se expone la actividad antiproliferativa de compuestos representativos de la fórmula (I) en las dos líneas celulares de carcinoma medular de tiroides que expresan las formas mutadas de RET mencionadas anteriormente (TT y MZ-CRC-1). Como control, se probaron dos líneas celulares no relacionadas e independientes de RET (A2780 y MCF7). Todos estos compuestos mostraron una actividad notable en los modelos celulares dirigidos por RET con respecto a los no relacionados. Además, la mayoría de los compuestos muestra mayor actividad en comparación con el compuesto de referencia, que corresponde al compuesto del ejemplo 11 de la solicitud de patente WO 2010/145998 citada anteriormente y que es el compuesto excluido en la presente fórmula (I).

En la tabla A también se exponen datos de solubilidad de compuestos representativos de la fórmula (I) a pH fisiológico neutro (pH 7). Estos datos son útiles para evaluar la mejora de los compuestos de la presente invención con respecto al compuesto de referencia. De hecho, están dotados de una solubilidad muy mejorada, lo que permite evaluarlos *in vivo* después de su administración i. v. (por vía intravenosa) y por vía oral. En cambio, la falta de solubilidad del compuesto de referencia le hace apenas adecuado para estudios *in vivo*. Además, la mejora de la solubilidad permite obtener compuestos con mejores propiedades de formulación y/o farmacocinéticas/farmacodinámicas.

Tabla A

Comp. n.º	Solubilidad (µM) a pH 7	A2780 CI ₅₀ (µM)	MCF7 CI ₅₀ (µM)	TT CI ₅₀ (µM) (144 h)	MZ-CRC-1 CI ₅₀ (µM) (144 h)	LC-2/ad CI ₅₀ (µM) (144 h)
Compuesto de referencia (ejemplo 11 de WO 2010/145998)	<1	2,746	4,543	0,041	0,317	
8	6,5	1,761	4,783	0,002	0,074	0,038
22	5,8	1,148	2,806	0,007		
30	1,7	1,002	2,189	0,008		
29	7,4	2,229	9,162	0,085		
38	10,8	1,950	5,038	0,038		
44	4,7	1,718	3,483	0,069	0,231	
48	26,9	0,085	1,836	0,0005	0,004	0,004
77	23	2,817	6,653	0,002	0,023	0,003
78	1,4	2,223	2,310	0,007	0,026	0,014
105	15,3	2,738	>10	0,025		
122	9,4	0,704	2,687	0,001		
123	25,1	3,898	>10	0,060		
129	26,4	0,105	8,182	0,002		
149	30,4	1,906	3,725	0,013		
150	40,2	1,927	5,637	0,006		
164	8,9	2,022	5,623	0,002		
174	3,5	1,147		0,005	0,015	0,010
176	7,6	3,833		0,014	0,023	0,020
179	1,2	3,243		0,017	0,038	

190	2,9	2,310		0,008	0,039	0,051
193	<1	0,910		0,016	0,039	0,015

De todo lo anterior, los compuestos nuevos de la fórmula (I) de la presente invención parecen ser particularmente ventajosos en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad desregulada de proteína-cinasas tales como el cáncer.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer, tales como regímenes de radioterapia o quimioterapia, en combinación, por ejemplo, con agentes antihormonales tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromatasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes dirigidos específicamente a microtúbulos, agentes a base de platino, agentes alquilantes, agentes que dañan el ADN o agentes intercalantes, antineoplásicos, antimetabolitos, otros inhibidores de cinasas, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona-desacetilasa, inhibidores de farnesil-transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

- 10 Si se formulan como una dosis fija, tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro el intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación autorizado.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes contra el cáncer conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

- Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, pueden administrarse por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso y las condiciones del paciente y de la vía de administración.

- 20 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración por vía oral de un compuesto de la fórmula (I) puede oscilar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1 g por dosis, de una a cinco veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en diversas formas de dosificación, p. ej., por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o de película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, p. ej., intramuscular o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intramedular.

La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

- 30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan habitualmente por métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

- Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicoles; aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; disgregantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón y sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de manera conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración por vía oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener como vehículo sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

- 45 Las suspensiones o las disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p.ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

- Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de disoluciones salinas acuosas isotónicas estériles o pueden contener propilenglicol como vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej.,

manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de sorbitano polioxietileno o lecitina.

Sección experimental

Para referencia a cualquier compuesto específico de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones.

5 Las formas abreviadas usadas en este documento tienen el significado siguiente:

g (gramos)	mg (miligramos)
ml (mililitros)	mM (milimolar)
μM (micromolar)	mmol (milimoles)
h (horas)	MHz (megahercios)
mm (milímetros)	Hz (hercios)
M (molar)	min (minutos)
mol (moles)	CCF (cromatografía en capa fina)
NaHCO ₃ (bicarbonato de sodio)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
K ₃ PO ₄ (fosfato de potasio tribásico)	Cs ₂ CO ₃ (carbonato de cesio)
NH ₄ Cl (cloruro de amonio)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)	Mel (yoduro de metilo)
SnCl ₂ ·2H ₂ O (cloruro de estaño(II) dihidratado)	TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II))	
EDAC (clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida)	
Pd(PPh ₃) ₄ (tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0))	NBS (<i>N</i> -bromosuccinimida)
PdCl ₂ (dppf) ₂ (complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y diclorometano)	DMA (dimetilacetamida)
Pd(OAc) ₂ (acetato de paladio)	
Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)	
NaBH(OAc) ₃ (triacetoxiborohidruro de sodio)	TMSCH ₂ N ₂ (trimetilsilildiazometano)
NaCNBH ₃ (cianoborohidruro de sodio)	AlCl ₃ (cloruro de aluminio)
MTBE (éter <i>terc</i> -butílico de metilo)	Na ₂ S ₂ O ₅ (metabisulfito de sodio)
<i>t</i> BuONa (<i>terc</i> -butóxido de sodio)	Fe (polvo de hierro)
NH ₃ (disolución de hidróxido de amonio al 33 % en agua)	DMAP (dimetilaminopiridina)
NaI (yoduro de sodio)	TEA (triethylamina)
Ta (temperatura ambiente)	Na ₂ CO ₃ (carbonato de sodio)
HCOONH ₄ (formiato de amonio)	MeCN (acetonitrilo)
EtOAc (acetato de etilo)	DMF (<i>N,N</i> -dimetilformamida)
TFA (ácido trifluoroacético)	DCM (diclorometano)
DIPEA (<i>N,N</i> -diisopropil- <i>N</i> -etilamina)	Hex (hexano)
THF (tetrahidrofurano)	NaOH (disolución de hidróxido de sodio)
EtOH (etanol)	CuI (yoduro de cobre(I))
HCl (disolución de ácido clorhídrico)	DMSO (dimetilsulfóxido)
MeOH (metanol)	PTSA (ácido <i>p</i> -toluenosulfónico monohidratado)
Et ₂ O (éter etílico)	sa (singlete ancho)
TIPS (triisopropilsililo)	AcOH (ácido acético glacial)
TBDMSCl (cloruro de dimetil- <i>terc</i> -butilsililo)	Ac ₂ O (anhídrido acético)
BOC (<i>terc</i> -butiloxicarbonilo)	ESI (ionización por electrospray)
NaH (hidruro de sodio, al 60 % en aceite mineral)	
TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)	
RP-HPLC (cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa)	

A continuación se proporcionan los ejemplos siguientes con el fin de ilustrar mejor la presente invención, sin limitarla.

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en los procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, las publicaciones Journal of the American Chemical Society o Journal of Biological Chemistry.

10 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, fueron de la mejor calidad y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros como DMF, THF, DCM y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones en las que intervinieron compuestos sensibles al aire o la humedad se realizaron en atmósfera de nitrógeno o de argón.

Métodos generales de purificación y análisis

15 La cromatografía rápida se realizó en gel de sílice (Merck, calidad 9395, 60A).

Los espectros de masas por electrospray (ESI) se obtuvieron con una trampa de iones Thermo Finnigan LCQ Deca XP. Los análisis de HPLC-UV-EM, usados para determinar la pureza de los compuestos, se llevaron a cabo

combinando el instrumento de EM con trampa iónica con un sistema de HPLC Surveyor (Thermo Finnigan) equipado con un automuestreador y un detector de matriz de diodos (detección con UV 215-400 nm). El control de los instrumentos, la adquisición y el procesamiento de los datos se realizaron con un software Xcalibur 1.4 SR1 (Thermo Finnigan). La cromatografía HPLC se realizó a temperatura ambiente, con una tasa de flujo de 1 ml/min, con una columna Phenomenex Gemini NX C18 (4,6 x 50 mm; 3 µm). La fase móvil A fue un tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético)/acetonitrilo 95:5, y la fase móvil B fue un tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético)/acetonitrilo 5:95; el gradiente fue de 0 al 100 % de B en 7 minutos y se mantuvo después en el 100 % de B durante 2 minutos antes del reequilibrio.

Los datos de masa exacta ESI(+) se obtuvieron en un aparato Waters Q-ToF Ultima conectado directamente con un micro HPLC 1100 Agilent, como se describe previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004, 18, 511-517).

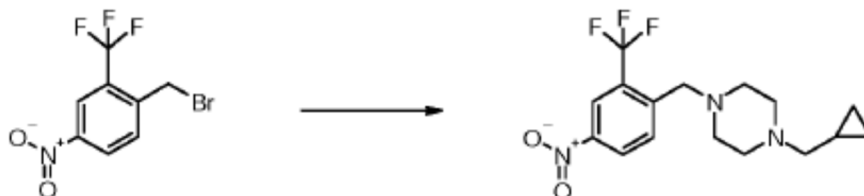
Las masas se indican como relación m/z.

En caso necesario, los compuestos se purificaron por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) o en una columna Waters X Terra RP (30 x 150 mm, 5 µm) usando un aparato de HPLC preparativa Waters 600 equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters ZQ con ionización por electrospray en modo positivo. La fase móvil A fue agua/ácido trifluoroacético al 0,1 % y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente: del 10 al 90 % de B, mantenido al 90 % de B durante 2 minutos. Tasa de flujo: 20 l/min. Alternativamente, la fase móvil A fue agua/NH₃ al 0,05 % y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente: del 10 al 100 % de B en 8 min, mantenido al 100 % de B durante 2 min. Tasa de flujo: 20 ml/min.

La espectrometría RMN ¹H se realizó en un aparato Mercury VX 600, que operaba a 600 MHz, equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm (¹H/¹⁵N-³¹P) ID_PGF Varian).

Preparación 1

1-Ciclopropilmetil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina



A una disolución de 1-bromometil-4-nitro-2-trifluorometilbenceno (0,25 g, 0,88 mmol) en MeCN anhidro (5 ml) se le añadió 1-ciclopropilmetilpiperazina (0,37 g, 2,64 mmol). La reacción se agitó a Ta durante 1 h, después se le añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,29 g, 96 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,00-0,09 (m, 2 H) 0,39-0,49 (m, 2 H) 0,80 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 3,65-3,79 (m, 2 H) 8,09 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,61, 2,38 Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

1-Metil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

(ESI) *m/z* 304 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₃H₁₇F₃N₃O₂⁺ [(M + H)⁺] 304,2802; resultado 304,2803.

1-Etil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

(ESI) *m/z* 318 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₄H₁₉F₃N₃O₂⁺ [(M + H)⁺] 318,3068; resultado 318,3070.

1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)-4-propilpiperazina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82-0,87 (m, 3 H) 1,42 (t, *J* = 7,40 Hz, 2 H) 2,19-2,25 (m, 2 H) 2,30-2,48 (m, 7 H) 3,72 (s, 2 H) 8,09 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

1-Isopropil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,41 Hz, 6 H) 2,59-2,67 (m, 1 H) 3,71 (s, 2 H) 8,09 (d, *J* = 8,61 Hz,

1 H) 8,41 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,20$ Hz, 1 H).

1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperidina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (d, $J = 5,31$ Hz, 2 H) 1,53 (q, $J = 5,59$ Hz, 4 H) 2,34-2,40 (m, 4 H) 3,68 (s, 2 H) 8,10 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,20$ Hz, 1 H).

5 4-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)morfolina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,40-2,46 (m, 4 H) 3,57-3,64 (m, 4 H) 3,74 (s, 2 H) 8,12 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,42 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,52, 2,29$ Hz, 1 H).

Dimetil-[(S)-1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]amina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60-1,71 (m, 1 H) 1,84-1,94 (m, 1 H) 2,09 (s, 6 H) 2,40 (dd, $J = 8,97, 6,78$ Hz, 1 H) 2,53-2,57 (m, 1 H) 2,59-2,65 (m, 1 H) 2,66-2,70 (m, 1 H) 2,74-2,80 (m, 1 H) 3,78-3,90 (m, 2 H) 8,05 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,38$ Hz, 1 H).

Dimetil-[(R)-1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]amina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60-1,71 (m, 1 H) 1,84-1,94 (m, 1 H) 2,09 (s, 6 H) 2,40 (dd, $J = 8,97, 6,78$ Hz, 1 H) 2,53-2,57 (m, 1 H) 2,59-2,65 (m, 1 H) 2,66-2,70 (m, 1 H) 2,74-2,80 (m, 1 H) 3,78-3,90 (m, 2 H) 8,05 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,38$ Hz, 1 H).

1-Metil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)-[1,4]diazepano

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,53-2,55 (m, 2 H) 2,56-2,60 (m, 2 H) 2,64-2,71 (m, 4H) 3,88 (s, 2 H) 8,14 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,52 (dd, $J = 8,52, 2,29$ Hz, 1 H).

2-[4-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]etanol

20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (t, $J = 6,32$ Hz, 3 H) 2,43 (s. a., 6 H) 3,48 (q, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,36 (t, $J = 5,31$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,20$ Hz, 1 H).

1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s. a., 4 H) 2,73 (t, $J = 4,67$ Hz, 5 H) 3,69 (s, 2 H) 8,11 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,70, 2,11$ Hz, 1 H).

25 1-[1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)acetidin-3-il]pirrolidina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 (s. a., 4 H) 2,26-2,48 (m, 4 H) 2,98-3,05 (m, 2 H) 3,11 (s. a., 1 H) 3,44 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 7,99 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,49 (dd, $J = 8,52, 2,29$ Hz, 1 H).

Metil-(1-metilpiperidin-4-il)-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amina

30 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 (cd, $J = 12,00, 3,94$ Hz, 2 H) 1,68 (d, $J = 11,90$ Hz, 2 H) 1,78-1,90 (m, 2 H) 2,12 (s, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,33-2,39 (m, 1 H) 2,79 (d, $J = 10,62$ Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 8,10 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,37 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,48 (dd, $J = 8,61, 2,20$ Hz, 1 H).

Dimetil-[1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]amina

35 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (cd, $J = 11,90, 3,66$ Hz, 2 H) 1,73 (d, $J = 12,82$ Hz, 2 H) 1,95-2,13 (m, 3 H) 2,18 (s, 6 H) 2,80 (d, $J = 11,72$ Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 8,10 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,38$ Hz, 1 H).

(2R,5S)-1,2,5-Trimetil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 (d, $J = 6,23$ Hz, 3 H) 0,95-1,00 (m, 3 H) 1,86-1,95 (m, 2 H) 1,98 (d, $J = 6,23$ Hz, 1 H) 2,40-2,47 (m, 1 H) 2,70 (dd, $J = 11,26, 2,66$ Hz, 1 H) 4,15 (d, $J = 15,93$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,61, 2,20$ Hz, 1 H).

40 1,2,6-Trimetil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92-0,98 (m, 6 H) 1,89 (t, $J = 10,62$ Hz, 2 H) 2,18 (d, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 2,60-2,66 (m, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 8,09 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (dd, $J = 8,52, 2,29$ Hz, 1 H).

1-Ciclopropil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina

45 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,27-0,30 (m, 2 H) 0,36-0,43 (m, 2 H) 1,61 (dt, $J = 6,73, 3,14$ Hz, 1 H) 2,39 (d, $J = 1,65$ Hz, 4 H) 2,54-2,60 (m, 3 H) 3,71 (s, 2 H) 8,10 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,52 (dd, $J =$

8,61, 2,20 Hz, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 2,38 (t, *J* = 4,95 Hz, 4 H) 3,35 (s. a., 3 H) 3,76 (s, 2 H) 8,11 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

5 4-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-2-ona

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,58-2,63 (m, 2 H) 3,02 (s, 2 H) 3,16-3,21 (m, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 7,80 (s. a. 1 H) 8,10 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,52, 2,29 Hz, 1 H).

1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperidin-3-ol

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06-1,16 (m, 1 H) 1,40-1,51 (m, 1 H) 1,65 (dt, *J* = 13,23, 3,37 Hz, 1 H) 1,75-1,83 (m, 1 H) 1,86 (t, *J* = 9,80 Hz, 1 H) 1,97-2,03 (m, 1 H) 2,58-2,64 (m, 1 H) 2,74 (dd, *J* = 10,35, 3,57 Hz, 1 H) 3,51 (td, *J* = 9,39, 4,67 Hz, 1 H) 3,65-3,78 (m, 2 H) 4,63 (d, *J* = 4,95 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,61, 2,38 Hz, 1 H).

1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperidin-4-ol

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39-1,48 (m, 2 H) 1,69-1,76 (m, 2 H) 2,15 (t, *J* = 9,62 Hz, 2 H) 2,62-2,70 (m, 2 H) 3,49 (dt, *J* = 8,20, 4,24 Hz, 1 H) 3,70 (s, 2 H) 4,58 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,52, 2,29 Hz, 1 H).

2-[Metil-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amino]etanol

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,51-2,53 (m, 2 H) 3,54 (c, *J* = 6,04 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,48 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,50 (dd, *J* = 8,52, 2,29 Hz, 1 H).

20 3-[Metil-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amino]propano-1,2-diol

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27-2,42 (m, 1 H) 2,45 (dd, *J* = 11,72, 7,14 Hz, 1 H) 2,58-2,65 (m, 1 H) 3,52-3,60 (m, 1 H) 3,99 (s. a., 2 H) 4,48 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 4,61 (d, *J* = 4,95 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H).

1-Etil-4-(2-fluoro-4-nitrobencil)piperazina

25 (ESI) *m/z* 268 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₃H₁₉FN₃O₂⁺ [(M + H)⁺] 268,2993; resultado 268,2991.

1-Etil-4-(2-nitro-4-trifluorometilbencil)piperazina

(ESI) *m/z* 318 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₄H₁₉F₃N₃O₂⁺ [(M + H)⁺] 318,3068; resultado 318,3066.

30 1-(2-Cloro-5-nitrobencil)-4-etilpiperazina

(ESI) *m/z* 284 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₃H₁₉ClN₃O₂⁺ [(M + H)⁺] 284,7539; resultado 284,7540.

Éster *terc*-butílico de ácido [2-(4-nitro-2-trifluorometilbencilamino)etil]carbámico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32-1,40 (m, 9 H) 2,53-2,59 (m, 2 H) 3,04 (c, *J* = 5,92 Hz, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,76 (s. a., 1 H) 8,12 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,50 (dd, *J* = 8,42, 2,20 Hz, 1 H).

1-(2-Bromo-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 7,75 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,24 (dd, *J* = 8,43, 2,38 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H).

Preparación 2

40 1-(2-Ciclopropil-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina

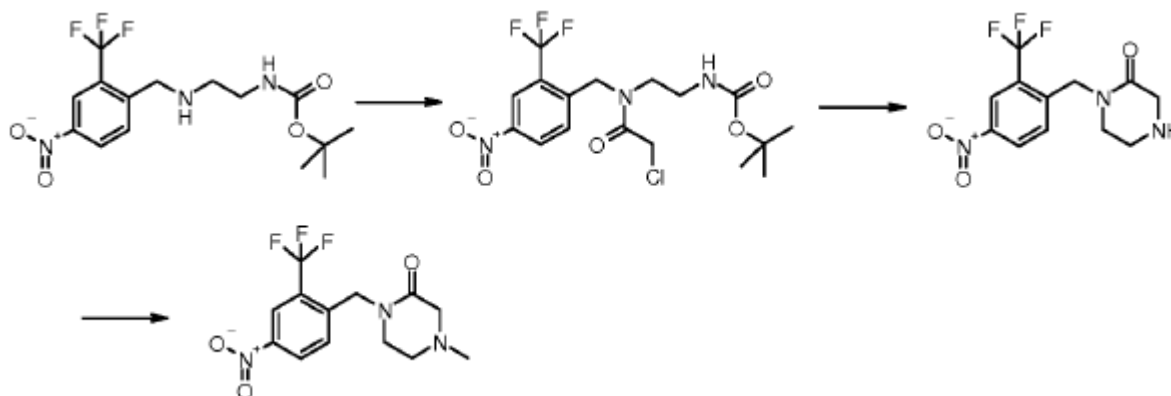
Una disolución de 1-(2-bromo-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina (0,22 g, 0,7 mmol), ácido ciclopropanoborónico (0,18 g, 2,1 mmol), K₃PO₄ (0,67 g, 3,15 mmol), acetato de paladio (0,016 g, 0,14 mmol) y triciclohexilfosfina (0,04 g, 0,14 mmol) en tolueno (3 ml) y agua (0,6 ml) se desgasificó con argón y después se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a Ta, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por

cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 90:10). El compuesto del título (0,15 g, 76 %) se obtuvo como un aceite amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69-0,75 (m, 2 H) 0,98-1,05 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,19-2,25 (m, 1 H) 2,44-2,52 (m, 8 H) 3,71 (s, 2 H) 7,58 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 8,01 (dd, *J* = 8,43, 2,38 Hz, 1 H).

5 Preparación 3

4-Metil-1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-2-ona



Etapa 1. Éster *tert*-butilico de ácido {2-[(2-cloroacetil)-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amino]etil}carbámico

A una disolución de éster *tert*-butilico de ácido [2-(4-nitro-2-trifluorometilbencilamino)etil]carbámico (0,4 g, 1,1 mmol) y TEA (0,23 ml, 1,67 mmol) en THF anhidro (5 ml), enfriada a 0-5 °C, se le añadió cloruro de cloroacetilo (0,1 ml, 1,25 mmol). La reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h, después se le añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 96:4). El compuesto del título (0,32 g, 67 %) se obtuvo como un aceite amarillo.

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,37 (m, 9 H) 1,94-1,94 (m, 0 H) 3,16 (c, *J* = 6,04 Hz, 2 H) 3,45 (t, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 7,05 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 8,42-8,49 (m, 2 H).

Etapa 2. 1-(4-Nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-2-ona

A una disolución de éster *tert*-butilico de ácido {2-[(2-cloroacetil)-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amino]etil}carbámico (0,32 g, 0,73 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y la reacción se agitó a Ta durante la noche. La suspensión se evaporó al vacío, se le añadió MeCN (3 ml) y Cs₂CO₃ (0,27 g, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, la reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 90:10) para dar el compuesto del título (0,08 g, 32 %) como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 (d, *J* = 14,10 Hz, 1 H) 2,96 (t, *J* = 5,40 Hz, 2 H) 3,24-3,28 (m, 2 H) 3,37 (s, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,48 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

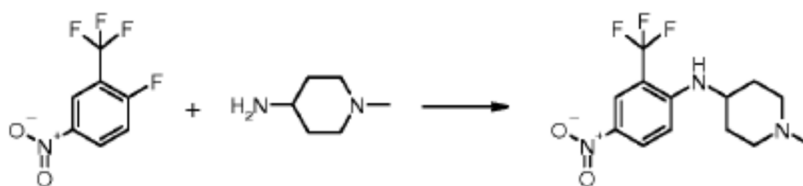
Etapa 3. 4-Metil-1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-2-ona

A una disolución de 1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-2-ona (0,07 g, 0,23 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron formaldehído al 37 % (0,1 ml, 1,2 mmol) y AcOH (0,05 ml, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 15 min y después se le añadió NaCNBH₃ (0,03 g, 0,47 mmol). La reacción se agitó a Ta durante 1 h, después se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,07 g, 95 %) como un sólido blanco.

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,67 (t, *J* = 5,49 Hz, 2 H) 3,10 (s, 2 H) 4,78 (s, 2 H) 7,57 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

Preparación 4

(1-Metilpiperidin-4-il)-(4-nitro-2-trifluorometilfenil)amina



Una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometilbenzo (0,3 g, 1,43 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ilamina (0,73 ml, 5,72 mmol) en THF (7 ml) se agitó a Ta durante 4 h. La reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,41 g, 95 %) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63-1,75 (m, 2 H) 1,82 (d, *J* = 11,17 Hz, 2 H) 2,01-2,07 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,73 (d, *J* = 11,54 Hz, 2 H) 3,52-3,64 (m, 1 H) 6,05 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H) 8,20-8,25 (m, 2 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

10 Metil-(1-metilpiperidin-4-il)-(4-nitro-2-trifluorometilfenil)amina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,66 (m, 2 H) 1,72 (cd, *J* = 11,90, 3,66 Hz, 2 H) 1,87 (t, *J* = 10,99 Hz, 2 H) 2,14 (s, 2 H) 2,76-2,83 (m, 5 H) 3,23 (tt, *J* = 11,17, 3,66 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H) 8,33 (dd, *J* = 9,25, 2,84 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H).

1-Etil-4-(4-nitro-2-trifluorometilfenil)piperazina

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,39 (c, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 3,11-3,17 (m, 4 H) 7,54 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 8,36-8,42 (m, 2 H).

Preparación 5

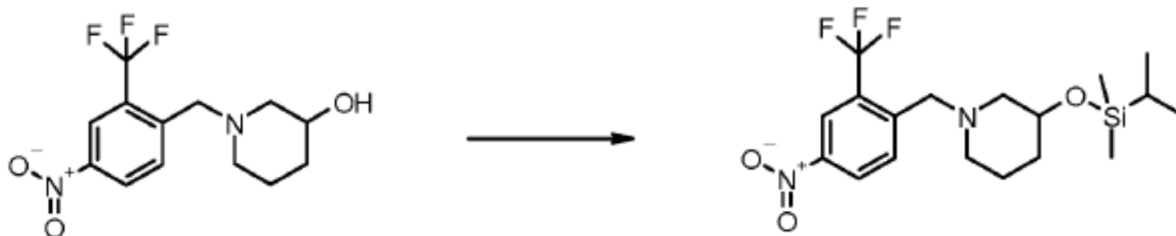
1-Metil-4-(4-nitro-2-trifluorometilfenoxi)piperidina

A una disolución de 1-metilpiperidin-4-ol (0,4 g, 3,47 mmol) en THF anhidro (10 ml), enfriada a 0-5 °C, se le añadió NaH (0,14 g, 3,47 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30 min y después se le añadió 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometilbenzo (0,33 ml, 2,31 mmol). La reacción se agitó a Ta durante 1 h, después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,65 g, 93 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67-1,79 (m, 2 H) 1,95 (td, *J* = 8,43, 4,03 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,27-2,37 (m, 2 H) 2,47 (s. a., 2 H) 4,87 (s. a., 1 H) 7,57 (d, *J* = 9,34 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 8,47 (dd, *J* = 9,34, 2,93 Hz, 1 H).

Preparación 6

3-(Isopropildimetilsilanilo)-1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperidina



30 Una mezcla de 1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperidin-3-ol (0,17 g, 0,55 mmol), imidazol (0,09 g, 1,37 mmol) y TBDMSCl (0,1 g, 0,66 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a Ta durante 6 h. La reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,19 g, 83 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,00 (s, 3 H) 0,01-0,03 (m, 3 H) 0,83 (s, 9 H) 1,13-1,25 (m, 1 H) 1,41-1,50 (m, 1 H) 1,66 (dt, *J* = 13,55, 3,48 Hz, 1 H) 1,78-1,84 (m, 1 H) 1,98 (t, *J* = 9,71 Hz, 1 H) 2,01-2,06 (m, 1 H) 2,56-2,62 (m, 1 H) 2,75 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 3,68-3,80 (m, 2 H) 8,09 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,49 (dd, *J* = 8,61, 2,38 Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

4-(Isopropildimetilsilaniloxi)-1-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperidina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,02-0,05 (m, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,43-1,53 (m, 2 H) 1,68-1,79 (m, 2 H) 2,24 (t, *J* = 8,97 Hz, 2 H) 2,56-2,66 (m, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,76 (m, *J* = 3,85 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 8,40 (d, 15 *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,50 (dd, *J* = 8,52, 2,29 Hz, 1 H).

[2-(Isopropildimetilsilaniloxi)etil]metil-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,01-0,05 (m, 6 H) 0,81-0,88 (m, 10 H) 2,24 (s, 3 H) 2,57-2,61 (m, 2 H) (t, *J* = 5,77 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 8,16 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,49 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

10 Preparación 7

(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)metil-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amina

A una disolución de 3-[metil-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)amino]propano-1,2-diol (0,23 g, 0,74 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 2-metoxipropeno (0,21 ml, 2,22 mmol) y PTSA (0,16 g, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a Ta durante 2 h y después se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,18 g, 70 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,58 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 3,55 (dd, *J* = 7,88, 6,96 Hz, 1 H) 3,77-3,87 (m, 2 H) 4,03 (dd, *J* = 8,06, 6,41 Hz, 1 H) 4,26 (t, *J* = 6,23 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,52 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

20 Preparación 8

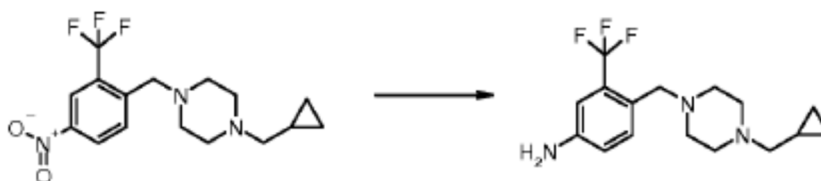
Éster 2-[4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]etílico de ácido acético

A una disolución de 2-[4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]etanol (0,30 g, 0,895 mmol) y TEA (0,18 ml, 1,34 mmol) en THF anhidro (5 ml), enfriada a 0-5 °C, se le añadió cloruro de acetilo (0,1 ml, 1,34 mmol). La reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y después se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (0,31 g, 92 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 2,53-2,56 (m, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,09 (t, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 8,08 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H).

Preparación 9

30 4-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina



A una disolución de 1-ciclopropilmetil-4-(4-nitro-2-trifluorometilbencil)piperazina (0,33 g, 0,954 mmol) en una mezcla de EtOH (10 ml) y agua (3 ml) se le añadieron Fe (0,27 g, 4,77 mmol) y NH₄Cl (0,51 g, 9,54 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con EtOH. La disolución se evaporó al vacío, el residuo se disolvió con EtOAc (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (0,28 g, 94 %) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,01-0,07 (m, 2 H) 0,39-0,47 (m, 2 H) 0,72-0,84 (m, 1 H) 2,14 (d, *J* = 6,59 Hz, 2 H) 3,38 (s, 1 H) 5,41 (s, 1 H) 6,75 (dd, *J* = 8,42, 2,01 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

40 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 4 H) 2,17-2,41 (m, 9 H) 3,38 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,74 (dd, *J* = 8,33, 2,11 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H).

4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,20-2,45 (m, 8 H) 3,38 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,75 (dd, *J* = 8,24, 2,26 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

4-(4-Isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

- 5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90-0,99 (m, 6 H) 2,26-2,47 (m, 7 H) 2,56-2,61 (m, 1 H) 3,37 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,75 (dd, *J* = 8,43, 2,20 Hz, 1 H) 6,83-6,86 (m, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

4-(4-Propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H) 1,40 (sxt, *J* = 7,36 Hz, 2 H) 2,16-2,23 (m, 2 H) 2,26-2,47 (m, 7 H) 3,38 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,74 (dd, *J* = 8,33, 2,11 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

4-Piperidin-1-ilmetil-3-trifluorometilfenilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (d, *J* = 4,95 Hz, 2 H) 1,47 (q, *J* = 5,54 Hz, 5 H) 2,28 (s. a., 4 H) 5,39 (s, 2 H) 6,75 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H) 6,81-6,85 (m, 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

4-Morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometilfenilamina

- 15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s. a., 4 H) 3,39 (s, 2 H) 3,55 (t, *J* = 4,49 Hz, 4 H) 5,44 (s, 2 H) 6,75 (dd, *J* = 8,24, 2,01 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

[(S)-1-(4-Amino-2-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]dimetilamina

- 20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (ddt, *J* = 12,50, 8,65, 6,18, 6,18 Hz, 1 H) 1,78-1,86 (m, 1 H) 2,04-2,07 (m, 6 H) 2,26 (dd, *J* = 8,79, 6,59 Hz, 1 H) 2,39-2,44 (m, 1 H) 2,56-2,60 (m, 1 H) 2,65-2,73 (m, 1 H) 3,43-3,55 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,74 (dd, *J* = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

[(R)-1-(4-Amino-2-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]dimetilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (ddt, *J* = 12,50, 8,65, 6,18, 6,18 Hz, 1 H) 1,78-1,86 (m, 1 H) 2,04-2,07 (m, 6 H) 2,26 (dd, *J* = 8,79, 6,59 Hz, 1 H) 2,39-2,44 (m, 1 H) 2,56-2,60 (m, 1 H) 2,65-2,73 (m, 1 H) 3,43-3,55 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,74 (dd, *J* = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

- 25 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 (q, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 2,23 (s, 4 H) 3,51 (s, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 6,75 (dd, *J* = 8,24, 2,01 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H),

4-(3-Pirrolidin-1-il-azetidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

- 30 (ESI) *m/z* 300 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₅H₂₁N₃F₃⁺ [(M + H)⁺] 300,1682; resultado 300,1678.

(4-Amino-2-trifluorometilbencil)metil-(1-metilpiperidin-4-il)amina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 (cd, *J* = 12,03, 3,85 Hz, 3 H) 1,64 (d, *J* = 11,90 Hz, 2 H) 1,76-1,83 (m, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,09-2,12 (m, 4 H) 2,20-2,25 (m, 2 H) 2,26-2,35 (m, 1 H) 2,78 (d, *J* = 11,36 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,72-6,78 (m, 1 H) 6,82-6,85 (m, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

- 35 [1-(4-Amino-2-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]dimetilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (cd, *J* = 11,87, 3,75 Hz, 2 H) 1,68 (d, *J* = 12,64 Hz, 2 H) 1,88 (t, *J* = 10,81 Hz, 2 H) 1,97-2,05 (m, 1 H) 2,14 (s, 6 H) 2,77 (d, *J* = 11,72 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,73-6,77 (m, 1 H) 6,84 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

3-Trifluorometil-4-((2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

- 40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (d, *J* = 6,23 Hz, 3 H) 1,00 (d, *J* = 6,04 Hz, 3 H) 1,67 (t, *J* = 10,71 Hz, 1 H) 1,82-1,90 (m, 2 H) 2,10 (s, 3 H) 2,32 (dt, *J* = 6,50, 3,34 Hz, 1 H) 2,42 (dd, *J* = 11,17, 2,56 Hz, 1 H) 2,64 (dd, *J* = 11,17, 2,56 Hz, 1 H) 2,90 (d, *J* = 13,92 Hz, 1 H) 3,95 (d, *J* = 14,10 Hz, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 6,75 (dd, *J* = 8,33, 1,92 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

3-Trifluorometil-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

- 45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,04 Hz, 6 H) 1,73 (t, *J* = 10,71 Hz, 2 H) 2,05-2,10 (m, 1 H) 2,12 (s,

ES 2 755 772 T3

2 H) 2,57-2,61 (m, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 6,74 (dd, $J = 8,33, 2,11$ Hz, 1 H) 6,85 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 4-(4-amino-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-carboxílico

5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35-1,40 (m, 9 H) 2,22-2,30 (m, 4 H) 3,20-3,31 (m, 4 H) 3,38-3,43 (m, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 6,75 (dd, $J = 8,24, 2,01$ Hz, 1 H) 6,86 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H).

4-(4-Amino-2-trifluorometilbencil)piperazin-2-ona

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 (s, 2 H) 3,09-3,15 (m, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,76 (dd, $J = 8,33, 2,11$ Hz, 1 H) 6,87 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 7,71 (s. a., 1 H).

4-[3-(Isopropildimetilsilaniloxi)piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenilamina

10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0,04-0,00 (m, 6 H) 0,79-0,83 (m, 9 H) 1,36-1,47 (m, 1 H) 1,57-1,66 (m, 1 H) 1,72-1,82 (m, 2 H) 1,88 (t, $J = 10,44$ Hz, 1 H) 2,58 (d, $J = 11,17$ Hz, 1 H) 2,70 (d, $J = 7,51$ Hz, 1 H) 3,36-3,42 (m, 2 H) 3,62 (dc, $J = 9,25, 4,49$ Hz, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,74 (dd, $J = 8,33, 2,11$ Hz, 1 H) 6,85 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H).

4-[4-(Isopropildimetilsilaniloxi)piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenilamina

15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84-0,86 (m, 11 H) 1,38-1,46 (m, 3 H) 1,68 (d, $J = 11,54$ Hz, 3 H) 2,04-2,14 (m, 3 H) 2,55 (d, $J = 12,64$ Hz, 3 H) 3,70 (s. a., 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,75 (dd, $J = 8,33, 1,92$ Hz, 1 H) 6,84 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H).

4-([2-(Isopropildimetilsilaniloxi)etil]metilamino)metil-3-trifluorometilfenilamina

20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,01 (s, 8 H) 0,84 (s, 10 H) 2,13-2,17 (m, 3 H) 2,43-2,46 (m, 2 H) 3,44-3,47 (m, 2 H) 3,65-3,67 (m, 2 H) 5,38-5,42 (m, 2 H) 6,71-6,77 (m, 1 H) 6,82-6,85 (m, 1 H) 7,32-7,37 (m, 1 H).

4-([2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)metilamino]metil-3-trifluorometilfenilamina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,58 (d, $J = 5,86$ Hz, 2 H) 3,55 (dd, $J = 7,88, 6,96$ Hz, 1 H) 3,77-3,87 (m, 2 H) 4,03 (dd, $J = 8,06, 6,41$ Hz, 1 H) 4,26 (t, $J = 6,23$ Hz, 1 H), 6,68-6,75 (m, 1 H) 6,80-6,82 (m, 1 H) 7,30-7,35 (m, 1 H).

25 Éster 2-[4-(4-amino-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]etilico de ácido acético

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 2,53-2,56 (m, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,09 (t, $J = 5,95$ Hz, 2 H) 6,60-6,70 (m, 1 H) 6,83-6,88 (m, 1 H) 7,40-7,55 (m, 1 H).

1-(4-Amino-2-trifluorometilbencil)-4-metilpiperazin-2-ona

30 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,56 (t, $J = 5,49$ Hz, 2 H) 3,02 (s, 2 H) 3,10 (t, $J = 5,59$ Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 6,76 (dd, $J = 8,24, 2,01$ Hz, 1 H) 6,90 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H).

4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,25-0,28 (m, 2 H) 0,35-0,39 (m, 2 H) 1,57 (tt, $J = 6,62, 3,46$ Hz, 1 H) 2,09-2,40 (m, 5 H) 5,42 (s, 2 H) 6,75 (dd, $J = 8,15, 2,11$ Hz, 1 H) 6,85 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H).

N^1 -(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benceno-1,4-diamina

35 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31-1,43 (m, 2 H) 1,84 (d, $J = 11,54$ Hz, 2 H) 2,01 (t, $J = 10,90$ Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,60-2,69 (m, 2 H) 3,14-3,25 (m, 1 H) 3,69 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 4,70 (s, 2 H) 6,70-6,75 (m, 3 H).

N^1 -Metil- N^1 -(1-metilpiperidin-4-il)-2-trifluorometilbenceno-1,4-diamina

40 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (cd, $J = 12,03, 3,66$ Hz, 3 H) 1,61 (s. a., 3 H) 1,76 (t, $J = 11,26$ Hz, 2 H) 2,10 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,55-2,60 (m, 1 H) 2,67-2,74 (m, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 6,76 (dd, $J = 8,43, 2,56$ Hz, 1 H) 6,79 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H).

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenilamina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00 (t, $J = 7,23$ Hz, 3 H) 2,34 (c, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,37-2,48 (m, 4 H) 2,72 (t, $J = 4,40$ Hz, 5 H) 5,31 (s, 2 H) 6,76 (dd, $J = 8,52, 2,47$ Hz, 1 H) 6,80 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H).

4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenilamina

45 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52-1,66 (m, 2 H) 1,79-1,88 (m, 2 H) 2,10-2,19 (m, 5 H) 2,51-2,57 (m, 3H)

4,27 (s. a., 1 H) 5,00 (s, 2 H) 6,75 (dd, $J = 8,79, 2,75$ Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,97 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H).

4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-fluorofenilamina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 5,27 (s, 2 H) 6,27 (dd, $J = 12,73, 1,92$ Hz, 1 H) 6,32 (dd, $J = 8,06, 2,01$ Hz, 1 H) 6,93 (t, $J = 8,43$ Hz, 1 H).

5 2-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenilamina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,23$ Hz, 3 H) 2,09-2,48 (m, 11 H) 3,42 (s, 2 H) 5,70 (s, 2 H) 6,77 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 6,91 (d, $J = 1,28$ Hz, 1 H) 7,14 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H).

4-Cloro-3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,23$ Hz, 3 H) 2,30 (c, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,33-2,48 (m, 6 H) 3,38 (s, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 6,43 (dd, $J = 8,52, 2,84$ Hz, 1 H) 6,69 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H).

3-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

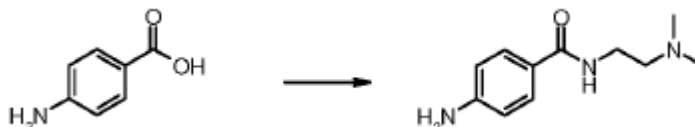
(ESI) m/z 285 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_3^+$ [(M + H) $^+$] 285,1954; resultado 285,1955.

3-Ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,46-0,57 (m, 2 H) 0,81-0,86 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,15-2,23 (m, 1 H) 2,44-2,52 (m, 8 H) 4,65 (s, 2 H) 6,14 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 6,74 (dd, $J = 8,43, 2,38$ Hz, 1 H) 6,80 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H).

Preparación 10

4-Amino-*N*-(2-dimetilaminoetil)benzamida



20 Una mezcla de ácido 4-aminobenzoico (0,30 g, 2,19 mmol), N^1,N^1 -dimetiletano-1,2-diamina (0,29 ml, 2,63 mmol), TEA (0,58 ml, 4,38 mmol), EDAC (0,63 g, 3,29 mmol) y HOBt (0,45 g, 3,29 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se agitó a Ta durante la noche. La reacción se vertió en NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH- NH_3 90:10:1) para dar el intermedio del título (0,18 g, 40 %) como un sólido blanco.

25 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 6 H) 2,34 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H) 5,55 (s, 2 H) 6,49-6,54 (m, 2 H) 7,53 (d, $J = 8,61$ Hz, 2 H) 7,84 (t, $J = 5,40$ Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

(5-Amino-2-bromofenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

30 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 4 H) 2,17-2,46 (m, 8 H) 3,13 (t, $J = 6,04$ Hz, 2 H) 3,50-3,67 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 6,42 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 6,51 (dd, $J = 8,61, 2,75$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H).

(4-Aminofenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

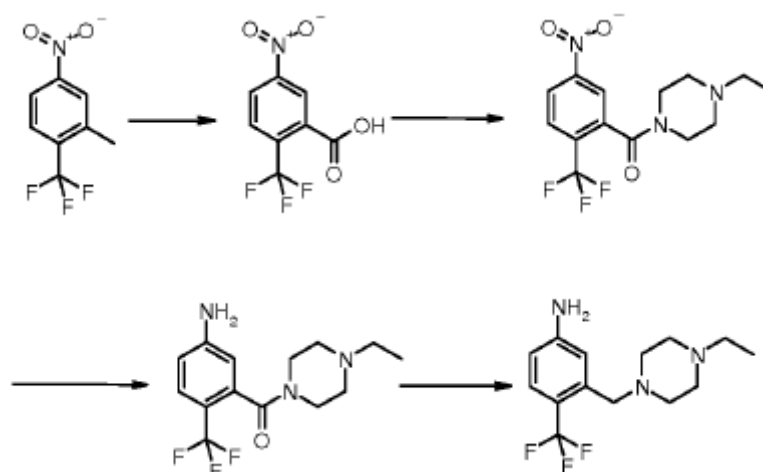
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92-1,08 (m, 3 H) 2,20-2,41 (m, 6 H) 3,47 (s. a., 4 H) 5,47 (s, 2 H) 6,49-6,56 (m, 2 H) 7,10 (d, $J = 8,61$ Hz, 2 H),

35 (4-Amino-2-trifluorometilfenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,11-2,43 (m, 6 H) 3,00-3,20 (m, 2 H) 3,56 (d, $J = 17,77$ Hz, 2 H) 5,76 (s, 2 H) 6,78 (dd, $J = 8,33, 1,92$ Hz, 1 H) 6,88 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H),

Preparación 11

3-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenilamina



Etapa 1. Ácido 5-nitro-2-trifluorometilbenzoico

(Según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1975, 18 177). A una disolución de 2-metil-4-nitro-1-trifluorometilbenzoceno (0,50 g, 2,44 mmol) en AcOH (3,3 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de CrO₃ (0,61 g, 6,1 mmol) en AcOH (2,4 ml) y H₂SO₄ (0,5 ml) en agua (1,5 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarla a Ta, la mezcla se vertió en agua y hielo (40 ml) y se trató con NaOH 2 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno, se llevó a pH ácido con HCl concentrado y se extrajo con DCM (4 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto del título (0,26 g, 45 %) que se usó sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,47-8,52 (m, 1H) 8,54 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 14,24 (s. a., 1 H).

Etapa 2. (4-Etilpiperazin-1-il)-5-nitro-2-trifluorometilfenil)metanona

La mezcla de ácido 5-nitro-2-trifluorometilbenzoico (0,24 g, 1,01 mmol), TBTU (0,39 g, 1,21 mmol), 1-etilpiperazina (0,26 ml, 2,02 mmol) y DIPEA (0,86 ml, 5,04 mmol) se dejó en agitación a Ta durante 2 h. Tras una dilución con EtOAc, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (EtOAc-MeOH 95:5) y se aisló como un aceite amarillo (0,30 g, 90 %).

15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,10-2,20 (m, 1 H) 2,25-2,41 (m, 1 H) 2,53-2,58 (m, 1 H) 3,01-3,12 (m, 1 H) 3,14-3,24 (m, 1 H) 3,49-3,62 (m, 1 H) 3,72 (ddd, *J* = 13,03, 6,26, 3,42 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J* = 20,867 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 8,42 (ddd, *J* = 8,67, 2,32, 0,85 Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

(3-Amino-5-trifluorometilfenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,24-2,45 (m, 6 H) 3,35-3,69 (m, 4 H) 5,78 (s, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H).

(4-Amino-2-clorofenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,13-2,43 (m, 6 H) 3,15 (s. a., 2 H) 3,57 (s. a., 2 H) 5,59 (s, 2 H) 6,51 (dd, *J* = 8,24, 2,20 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

(5-Amino-2-clorofenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (s. a., 3 H) 2,12-2,47 (m, 6 H) 3,02-3,21 (m, 2 H) 3,43-3,75 (m, 2 H) 5,41 (s. a., 2 H) 6,43 (s. a., 1 H) 6,58 (dd, *J* = 8,70, 2,11 Hz, 1 H) 7,08 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H).

(4-Etilpiperazin-1-il)-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)metanona

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,30 (s. a., 2 H) 2,36 (c, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 2,46 (s. a., 2 H) 3,15-3,23 (m, 2 H) 3,52-3,77 (m, 2 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 8,24 (dd, *J* = 7,97, 1,19 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

35 Etapa 3. (5-Amino-2-trifluorometilfenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

Una suspensión de (4-etilpiperazin-1-il)-5-nitro-2-trifluorometilfenil)metanona (0,30 g, 0,90 mmol), HCOONH₄ (0,28 g, 4,49 mmol) y Pd/C al 5 % (30 mg) en MeOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarla a Ta, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando exhaustivamente con MeOH. Al eliminar el disolvente se obtuvo un residuo que se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto como un aceite amarillo (0,28 g, 84 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,12-2,43 (m, 6 H) 2,96-3,20 (m, 2 H) 3,45-3,70 (m, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 6,41 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,64 (dd, *J* = 8,67, 1,59 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H).

Etapa 4. 3-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenilamina

Una disolución de (5-amino-2-trifluorometilfenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona (0,22 g), 0,73 mmol en THF seco (5 ml) se trató gota a gota con BH₃·THF 1 M en THF (3,60 ml, 3,63 mmol) y se dejó en agitación a Ta durante la noche. La reacción se detuvo con una disolución de HCl concentrado/agua (1:1), se dejó en agitación durante la noche y después se llevó a pH neutro mediante una adición en porciones de Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y la fase orgánica se lavó después con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para reducir el volumen. El producto se aisló por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 98:2) como un sólido blanco (160 mg, 76 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,28-2,35 (m, 2 H) 2,36-2,46 (m, 8 H) 3,43 (s, 2 H) 5,74 (s, 2 H) 6,48 (dd, *J* = 8,42, 2,32 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

20 3-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,29 (c, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,30-2,46 (m, 5 H) 3,35 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H).

3-Cloro-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 1,94-2,48 (m, 10 H) 3,35 (s, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,47 (dd, *J* = 8,24, 2,38 Hz, 1 H) 6,58 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

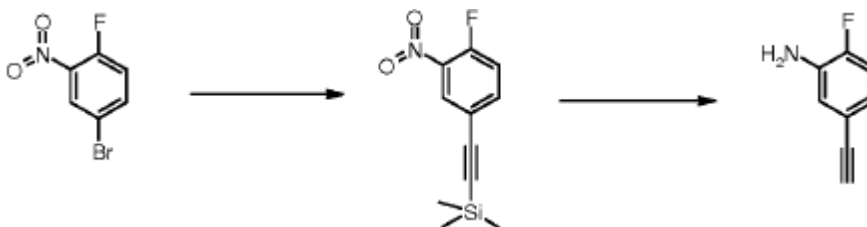
(2-Amino-4-trifluorometilfenil)-(4-etilpiperazin-1-il)metanona

El compuesto (4-etilpiperazin-1-il)-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)metanona (0,44 g, 1,33 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y EtOAc (12,5 ml) se trató con SnCl₂·2H₂O (1,50 g, 6,64 mmol) a Ta durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se suspendió en DCM, se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 95:5) y se aisló como un aceite amarillo (0,19 g, 47 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94-1,03 (m, 4 H) 2,38 (dd, *J* = 3,66, 1,65 Hz, 9 H) 3,39-3,81 (m, 4 H) 5,56 (s, 2 H) 6,83 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,16 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H).

Preparación 12

35 5-Etil-2-fluorofenilamina



Etapa 1. (4-Fluoro-3-nitrofeniletinil)trimetilsilano

A una disolución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (0,50 g, 2,27 mmol), CuI (10 % molar, 43 mg, 0,23 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10 % molar, 0,16 g, 0,23 mmol) en THF desgasificado (12 ml), mantenida en atmósfera de argón en un vial de microondas, se le añadieron trimetilsilacetileno (0,97 ml, 6,82 mmol) y TEA (3 ml). La mezcla resultante se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez y después se calentó a 120 °C durante 30 min por irradiación de microondas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NH₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,24-0,27 (m, 9 H) 7,61 (dd, *J* = 11,17, 8,73 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, *J* = 8,70, 4,36, 2,20 Hz, 1 H) 8,17 (dd, *J* = 7,14, 2,01 Hz, 1 H)

Etapa 2. 5-Etilil-2-fluorofenilamina

El compuesto (4-fluoro-3-nitrofeniletinil)trimetilsilano (2,27 mmol de la etapa anterior) se disolvió en EtOH (30 ml) y se trató con SnCl₂·2H₂O (3,10 g, 13,60 mmol) a Ta durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió con EtOAc y se lavó con NaOH 2 N y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se trató con TBAF·H₂O (0,76 g, 2,72 mmol) en THF (30 ml) y se dejó en agitación a Ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-Hex 60:40) y se aisló como un sólido (0,17 g, 55 % en tres etapas).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,97 (s, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 6,61 (ddd, *J* = 8,27, 4,42, 2,07 Hz, 1 H) 6,85 (dd, *J* = 8,67, 2,08 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J* = 11,53, 8,24 Hz, 1 H).

Preparación 13

(2,4-Dimetoxibencil)-(4-trifluorometilciclohexil)amina (isómeros *cis* y *trans*)

Una mezcla de 4-trifluorometilciclohexanona (60 mg, 0,36 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (78,5 mg, 0,47 mmol) en MeOH (0,5 ml) y AcOH (dos gotas) se dejó en agitación a Ta, durante 1 h y después se le añadió NaCNBH₃ (11 mg, 0,18 mmol). El disolvente se eliminó al cabo de 2 h y el producto crudo se disolvió con DCM y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad al vacío. La purificación por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH-NH₃ 7 N en MeOH 98:1:1) dio (2,4-dimetoxibencil)-(4-trifluorometilciclohexil)amina como isómeros *cis* (20 mg) y *trans* (40 mg).

(2,4-Dimetoxibencil)-(4-trifluorometilciclohexil)amina isómero (*cis*)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,50-1,59 (m, 2 H) 1,65-1,85 (m, 4 H) 1,92 (d, *J* = 12,02 Hz, 2 H) 2,01-2,11 (m, 1 H) 2,92 (s. a., 1 H) 3,78 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,33-6,56 (m, 2 H) 7,17-7,28 (m, 1 H).

(2,4-Dimetoxibencil)-(4-trifluorometilciclohexil)amina isómero (*trans*)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,15-1,38 (m, 4 H) 1,92-2,03 (m, 3 H) 2,07 (d, *J* = 12,02 Hz, 2 H) 2,47 (t, *J* = 3,51 Hz, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,42-6,47 (m, 2 H) 7,15 (d, *J* = 8,01 Hz, 1 H).

Diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletilamina

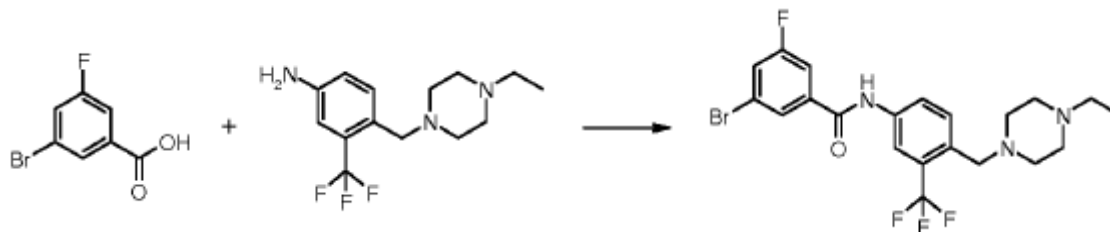
Sintetizado según el procedimiento descrito en el documento EP 2070928.

Diclorhidrato de (S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina

Sintetizado según el procedimiento descrito en el documento WO 2004/104007.

Preparación 14

3-Bromo-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-5-fluorobenzamida



Una mezcla de ácido (4-trifluorometilfenil)acético (0,14 g, 0,63 mmol), 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina (0,15 g, 0,52 mmol), TBTU (0,20 g, 0,63 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se agitó a Ta durante la noche. La reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 97:3) para obtener el compuesto del título (0,25 g, 80 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s. a., 3 H) 2,17-2,48 (m, 8 H) 3,58 (s, 2 H) 7,73 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J* = 9,25, 1,37 Hz, 1 H) 7,85 (dt, *J* = 7,97, 2,06 Hz, 1 H) 8,00-8,05 (m, 2 H) 8,17 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-yodobenzamida

(ESI) *m/z* 518 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₁H₂₄F₃IN₃O⁺ [(M + H)⁺] 518,3265; resultado 518,3278.

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-yodo-4-metilbenzamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,29-2,35 (m, 3 H) 2,36-2,43 (m, 5 H) 2,45 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 7,47-7,52 (m, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 7,93, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J* = 8,48, 2,01 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

10 [4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,29-2,31 (m, 2 H) 2,39 (d, *J* = 1,47 Hz, 7 H) 3,56 (s, 2 H) 7,39 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 8,61, 1,65 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 2-bromo-tiazol-5-carboxílico

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,30 (c, *J* = 7,27 Hz, 3 H) 2,33-2,47 (m, 6 H) 3,56 (s, 2 H) 7,73 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,91-7,97 (m, 1 H) 8,08 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H).

5-Bromo-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]nicotinamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,31 (c, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,39 (dd, *J* = 3,57, 1,74 Hz, 6 H) 3,57 (s, 2 H) 7,74 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,00 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,55-8,56 (m, 1 H) 8,93 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 9,07 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H).

3-Bromo-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-fluorobenzamida

(ESI) *m/z* 489 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₁H₂₃BrF₄N₃O⁺ [(M + H)⁺] 489,3165; resultado 489,3166.

2-(3-Etilfenoxi)-*N*-fenilacetamida

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,18 (s, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 7,02-7,12 (m, 4 H) 7,28-7,36 (m, 3 H) 7,60-7,66 (m, 2 H) 10,05 (s, 1 H).

N-(3-Etilfenil)-3-fenilpropionamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (t, *J* = 7,75 Hz, 2 H) 2,87-2,95 (m, 2 H) 4,15 (s, 1 H) 7,13 (dt, *J* = 7,66, 1,24 Hz, 1 H) 7,16-7,21 (m, 1 H) 7,22-7,33 (m, 5 H) 7,53 (dd, *J* = 8,24, 1,04 Hz, 1 H) 7,75-7,79 (m, 1 H) 9,99 (s, 1 H).

30 (3-Etilfenil)amida de ácido (1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropanocarboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36-1,53 (m, 2 H) 2,01-2,09 (m, 1 H) 2,34-2,42 (m, 1 H) 4,15 (s, 1 H) 7,14 (dt, *J* = 7,69, 1,22 Hz, 1 H) 7,17-7,23 (m, 3 H) 7,27-7,35 (m, 3 H) 7,53-7,57 (m, 1 H) 7,79 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H),

N-(3-Yodobencil)benzamida

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,44 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,45-7,50 (m, 2 H) 7,53-7,57 (m, 1 H) 7,61 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,86-7,90 (m, 2 H) 9,05 (t, *J* = 5,59 Hz, 1 H).

3-(3-Yodofenil)-*N*-fenilpropionamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,61 (t, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 2,84-2,89 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,25-7,31 (m, 3 H) 7,55 (d, *J* = 8,06 Hz, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H).

N-(3-Etilfenil)-2-(3-trifluorometilfenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,79 (s, 2 H) 4,15 (s, 1 H) 7,15 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,52-7,66 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

N-(3-Etilfenil)-3-(4-trifluorometilfenil)propionamida

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,65-2,70 (m, 2 H) 3,00 (t, *J* = 7,51 Hz, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 7,13 (d, *J* = 7,69 Hz,

ES 2 755 772 T3

1 H) 7,30 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,47-7,49 (m, 2 H) 7,52 (d, $J = 9,16$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,06$ Hz, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

N-(3-Etinilfenil)-3-(3-trifluorometilfenil)propionamida

5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,67 (t, $J = 7,69$ Hz, 2 H) 3,01 (t, $J = 7,60$ Hz, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 7,13 (d, $J = 7,51$ Hz, 1 H) 7,30 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,49-7,59 (m, 4 H) 7,61 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H).

3-Etinil-N-(3-trifluorometilbencil)benzamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,27 (s, 1 H) 4,56 (d, $J = 5,86$ Hz, 2 H) 7,51 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,56-7,59 (m, 1 H) 7,60-7,69 (m, 4 H) 7,91 (dt, $J = 7,97, 1,42$ Hz, 1 H) 7,99 (t, $J = 1,37$ Hz, 1 H) 9,22 (t, $J = 5,77$ Hz, 1 H).

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,27-2,32 (m, 2 H) 2,32-2,46 (m, 4 H) 3,52 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J = 16,48, 8,24$ Hz, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-(4-yodofenil)acetamida

15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,18-2,46 (m, 10 H) 3,52 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 7,14 (d, $J = 8,43$ Hz, 2 H) 7,65 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,66-7,70 (m, 2 H) 7,75 (dd, $J = 8,52, 1,92$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[3-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,23-2,48 (m, 9 H) 3,55 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 7,15 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J = 16,48, 8,24$ Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,78 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H).

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-fluorofenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,11-2,47 (m, 9 H) 3,43 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,22-7,26 (m, 1 H) 7,27-7,31 (m, 1 H) 7,34 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,54 (dd, $J = 12,45, 1,47$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

25 N-(2-Dimetilaminoetil)-4-[2-(3-yodofenil)acetilamino]benzamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,17 (s, 6 H) 2,35-2,43 (m, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,78 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 8,23 (t, $J = 5,59$ Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

2-(5-Bromopiridin-3-il)-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

30 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,30 (q, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,33-2,46 (m, 6 H) 3,53 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 7,66 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 8,52, 1,74$ Hz, 1 H) 7,99-8,05 (m, 2 H) 8,50 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 8,61 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H).

N-[2-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

35 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,95-2,46 (m, 9 H) 3,61 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 7,17 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J = 8,70$ Hz, 2 H) 7,45 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 10,84 (s. a., 1 H).

N-[4-Cloro-3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

40 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,33-2,36 (m, 3 H) 3,12 (t, $J = 5,04$ Hz, 2 H) 3,54-3,70 (m, 4 H) 7,14 (t, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J = 8,79, 2,56$ Hz, 1 H) 7,61-7,64 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

2-(4-Bromotiofen-2-il)-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,16-2,43 (m, 9 H) 3,53 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 7,00 (d, $J = 1,28$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 8,61, 1,83$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

45 2-(2-Bromopiridin-4-il)-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,17-2,45 (m, 10 H) 3,53 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 7,40

(dd, $J = 5,04, 1,19$ Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 8,52, 1,74$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J = 5,13$ Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

2-(5-Bromotiofen-2-il)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,30 (c, $J = 7,14$ Hz, 2 H) 2,33-2,45 (m, 8 H) 3,53 (s, 1 H) 3,89 (s, 1 H) 6,83 (d, $J = 3,85$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J = 3,66$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 8,52, 1,74$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

N-[4-Cloro-3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,18-2,49 (m, 10 H) 3,46-3,51 (m, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,28-7,36 (m, 2 H) 7,58 (dd, $J = 8,52, 2,11$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,67 (s. a., 1 H) 7,71 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

N-[4-Bromo-3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96-1,02 (m, 3 H) 2,19-2,47 (m, 6 H) 3,11 (t, $J = 5,04$ Hz, 2 H) 3,53-3,70 (m, 4 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,47-7,50 (m, 1 H) 7,57-7,61 (m, 2 H) 7,62 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

15 2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 (q, $J = 5,95$ Hz, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,55-2,65 (m, 7 H) 3,64 (s, 2 H) 3,66-3,68 (m, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,68-7,74 (m, 2 H) 7,75-7,78 (m, 1 H) 8,02 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[4-(*S*)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56-1,67 (m, 1 H) 1,84 (dt, $J = 8,38, 5,24$ Hz, 1 H) 2,05-2,09 (m, 6 H) 2,31 (dd, $J = 8,70, 6,69$ Hz, 1 H) 2,46 (td, $J = 8,75, 5,77$ Hz, 1 H) 2,53-2,58 (m, 1 H) 2,60-2,63 (m, 1 H) 2,69-2,75 (m, 1 H) 3,58-3,63 (m, 1 H) 3,64 (s, 2 H) 3,65-3,68 (m, 1 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,59-7,66 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, $J = 8,61, 1,83$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-carbonil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

25 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,18-2,46 (m, 6 H) 3,34-3,62 (m, 4 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,30-7,37 (m, 3 H) 7,59-7,66 (m, 3 H) 7,73 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

N-[3-Ciclopropil-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

30 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,49-0,56 (m, 2 H) 0,86-0,94 (m, 2 H) 2,12-2,19 (m, 4 H) 2,19-2,47 (m, 8 H) 3,51 (s, 2 H) 3,56-3,59 (m, 2 H) 7,07-7,20 (m, 3 H) 7,30-7,37 (m, 2 H) 7,61 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,22-2,48 (m, 10 H) 3,52 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 7,28-7,39 (m, 2 H) 7,63-7,68 (m, 2 H) 7,74-7,77 (m, 1 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

2-(3-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

35 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,20-2,47 (m, 9 H) 3,53 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,38-7,42 (m, 1 H) 7,60-7,63 (m, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 8,52, 1,74$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

N-[4-(*R*)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

40 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56-1,70 (m, 1 H) 1,81-1,91 (m, 1 H) 2,08 (s, 6 H) 2,28-2,35 (m, 1 H) 2,44-2,47 (m, 1 H) 2,53-2,58 (m, 1 H) 2,60-2,64 (m, 1 H) 2,73 (s. a., 1 H) 3,57-3,69 (m, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,61-7,66 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, $J = 8,43, 1,83$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

45 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (d, $J = 6,23$ Hz, 6 H) 2,25-2,48 (m, 8 H) 2,56-2,62 (m, 1 H) 3,51 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74-7,78 (m, 1 H) 8,03 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-(4-piperidin-1-ilmetil-3-trifluorometilfenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (s. a., 2 H) 1,49 (q, *J* = 5,49 Hz, 4 H) 2,31 (s. a., 4 H) 3,48 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,75-7,77 (m, 1 H) 8,02 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-(4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometilfenil)acetamida

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s. a., 4 H) 3,54 (s, 2 H) 3,57 (t, *J* = 4,40 Hz, 4 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,52, 1,74 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,19-2,47 (m, 8 H) 3,52 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 13,55, 8,24 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,42, 1,47 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(3-pirrolidin-1-il-azetidín-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 (s. a., 4 H) 2,31-2,38 (m, 4 H) 2,92 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,04 (s. a., 1 H) 3,36 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74-7,77 (m, 1 H) 8,01 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H) 1,37-1,46 (m, 2 H) 2,21 (t, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 2,26-2,47 (m, 7 H) 3,52 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

20 *N*-[4-(4-Etilpiperazin-1-carbonil)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,15 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,42-7,57 (m, 1 H) 7,64 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,88 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,13 (s. a., 1 H) 10,37 (s. a., 1 H) 10,73 (s. a., 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-(4-[[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-3-trifluorometilfenil)acetamida

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (cd, *J* = 11,91, 3,48 Hz, 2 H) 1,64 (d, *J* = 11,90 Hz, 2 H) 1,81 (s. a., 2 H) 2,06 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,77 (d, *J* = 10,44 Hz, 2 H) 3,59-3,60 (m, 2 H) 3,60-3,62 (m, 2 H) 7,11 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,63-7,68 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,71-7,73 (m, 1 H) 7,99 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

N-[4-(4-Dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32-1,42 (m, 2 H) 1,69 (d, *J* = 11,72 Hz, 2 H) 1,95 (t, *J* = 10,81 Hz, 2 H) 2,00-2,10 (m, 1 H) 2,16 (s, 7 H) 2,78 (d, *J* = 11,72 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[3-Bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

35 (ESI) *m/z* 543 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₁H₂₆BrIN₃O⁺ [(M + H)⁺] 543,2512; resultado 543,2519.

Éster 2-(4-{4-[2-(3-yodofenil)acetilamino]-2-trifluorometilbencil}piperazin-1-il)etilico de ácido acético

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 (s, 3 H) 2,27-2,47 (m, 8 H) 2,51-2,53 (m, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 4,08 (t, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,61, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

40 *N*-[4-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,06 (d, *J* = 3,30 Hz, 2 H) 0,45 (s. a., 2 H) 0,81 (s. a., 1 H) 2,17 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 2,26-2,48 (m, 7 H) 3,53 (s. a., 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,12-7,16 (m, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 16,94, 8,15 Hz, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

2-(3-yodofenil)-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]acetamida

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58-1,71 (m, 2 H) 1,88 (td, *J* = 8,01, 3,57 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,22 (s. a., 2 H) 3,60 (s, 2 H) 4,53 (s. a., 1 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,69-7,72 (m, 2 H) 7,91 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (t, *J* = 6,87 Hz, 3 H) 2,29-2,48 (m, 4 H) 2,82 (s. a., 4H) 3,63 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

5 *N*-[4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,25-0,28 (m, 2 H) 0,34-0,41 (m, 2 H) 1,55-1,63 (m, 1 H) 2,32 (s. a., 4 H) 2,69 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,33, 1,74 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-trifluorometilfenil]acetamida

- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43-1,53 (m, 2 H) 1,86 (d, *J* = 10,99 Hz, 2 H) 2,00-2,07 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,65 (d, *J* = 10,44 Hz, 2 H) 3,34-3,38 (m, 1 H) 3,56 (s, 2 H) 4,37 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H) 7,13 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J* = 9,07, 2,29 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,78 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-trifluorometilfenil]acetamida

- 15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (cd, *J* = 11,97, 3,48 Hz, 2 H) 1,62 (d, *J* = 12,27 Hz, 2 H) 1,77 (t, *J* = 11,54 Hz, 2 H) 2,08-2,12 (m, 3 H) 2,68-2,74 (m, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

N-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-yodofenil)acetamida

- 20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,66 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,83 (dd, *J* = 8,79, 2,38 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H).

N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(3-yodofenil)acetamida

- 25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,69 (s, 2 H) 7,15 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,36-8,37 (m, 1 H) 8,39 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[3-trifluorometil-4-((2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida

- 30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 (d, *J* = 6,04 Hz, 3 H) 0,99 (d, *J* = 6,23 Hz, 3 H) 1,76 (t, *J* = 10,71 Hz, 1 H) 1,85-1,97 (m, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 2,32-2,45 (m, 2 H) 2,66 (d, *J* = 10,62 Hz, 1 H) 3,09 (d, *J* = 14,84 Hz, 1 H) 3,64 (s, 2 H) 4,04 (d, *J* = 14,47 Hz, 1 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,68-7,81 (m, 3 H) 8,03 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[3-trifluorometil-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (s. a., 6 H) 1,80 (s. a., 2 H) 2,02-2,25 (m, 5 H) 2,56-2,65 (m, 2 H) 3,43-3,50 (m, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

35 Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-[2-(3-yodofenil)acetilamino]-2-trifluorometilbencil]piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (s, 10 H) 2,31 (t, *J* = 4,85 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,61, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(3-oxopiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

- 40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,52-2,55 (m, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 3,14 (t, *J* = 4,30 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,43, 1,65 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

N-[4-[3-(*terc*-Butildimetilsilanilo)xi]piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

- 45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,03 (s, 3 H) -0,01-0,00 (m, 3 H) 0,82 (s, 9 H) 1,13-1,22 (m, 1 H) 1,43 (d, *J* = 11,72 Hz, 1 H) 1,61-1,67 (m, 1 H) 1,79 (dd, *J* = 11,91, 3,66 Hz, 1 H) 1,86 (t, *J* = 9,71 Hz, 1 H) 1,96 (s. a., 1 H) 2,58 (d, *J* = 11,17 Hz, 1 H) 2,69 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H) 3,54 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,66 (d, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 7,12-7,16 (m, 1 H) 7,32-7,37 (m, 1 H) 7,61-7,65 (m, 1 H) 7,65-7,68 (m, 1 H) 7,71-7,73 (m, 1 H) 7,74-7,76 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-Ciclopropil-2-(3-yodofenil)acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,36-0,40 (m, 2 H) 0,58-0,63 (m, 2 H) 2,58-2,62 (m, 1 H) 7,10 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,13 (s. a., 1 H).

2-(3-Yodofenil)-*N*-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

- 5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,58-2,63 (m, 2 H) 3,06 (s, 2 H) 3,18 (t, *J* = 5,40 Hz, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74-7,77 (m, 1 H) 8,10 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H).

N-[4-{4-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)piperidin-1-ilmetil}-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,01-0,04 (m, 6 H) 0,83-0,89 (m, 9 H) 1,40-1,48 (m, 2 H) 1,70 (d, *J* = 10,99 Hz, 2 H) 2,15 (t, *J* = 9,07 Hz, 2 H) 2,55-2,61 (m, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,72 (s. a., 1 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[4-({[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)etil]metilamino}metil)-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodofenil)acetamida

- 15 (ESI) *m/z* 607 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₅H₃₅F₃N₂O₂Si⁺ [(*M* + *H*)⁺] 607,5348; resultado 607,5344.

2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,19-2,47 (m, 7 H) 3,52 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 7,25-7,40 (m, 2 H) 7,62-7,67 (m, 2 H) 7,76 (dd, *J* = 8,42, 1,65 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

N-[4-{{[2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]metilamino}metil}-3-trifluorometilfenil]-2-(3-yodo-fenil)acetamida

- 20 (ESI) *m/z* 563 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₃H₂₇F₃N₂O₃⁺ [(*M* + *H*)⁺] 563,3638; resultado 563,3640.

2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (s. a., 6 H) 2,26-2,48 (m, 7 H) 3,52 (s. a., 2 H) 3,69 (s, 2 H) 7,31-7,35 (m, 1 H) 7,35-7,39 (m, 1 H) 7,64-7,69 (m, 2 H) 7,76 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

- 25 2-(5-Bromotiofen-2-il)-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s. a., 3 H) 2,38 (d, *J* = 1,83 Hz, 8 H) 3,53 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 6,83 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

- 30 (ESI) *m/z* 517 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₃H₂₇BrF₃N₃O⁺ [(*M* + *H*)⁺] 517,3697; resultado 517,3695.

3-Yodo-4-metil-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]benzamida

- 35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,23-2,43 (m, 8 H) 2,45 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 7,45-7,55 (m, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 7,87, 1,77 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

Preparación 443-Bromo-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-metil)-3-trifluorometilfenil]bencenosulfonamida

- 40 A una disolución de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil-3-trifluorometilfenil)amina (0,10 g, 0,35 mmol) y TEA (0,10 ml, 0,70 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (0,10 g, 0,38 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h, después se enfrió a T_a, se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 90:10) para obtener el compuesto del título (0,04 g, 23 %) como un aceite marrón.

- (ESI) *m/z* [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₀H₂₄BrF₃N₃O₂S⁺ [(*M* + *H*)⁺] 507,3797; resultado 507,3790.

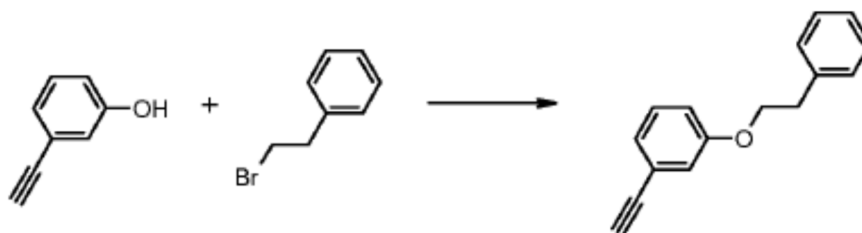
Preparación 153-Bromo-*N*-ciclopropilbencenosulfonamida

Una mezcla de ciclopropilamina (0,12 ml, 1,76 mmol) y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (0,15 g, 0,59 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agitó a Ta durante 2 h. La reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto del título (0,10 g, 62 %) se obtuvo como un aceite marrón.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,33-0,41 (m, 2 H) 0,48-0,53 (m, 2 H) 2,13 (tt, *J* = 6,91, 3,53 Hz, 1 H) 7,59 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,78-7,83 (m, 1 H) 7,87-7,90 (m, 1 H) 7,93 (t, *J* = 1,74 Hz, 1 H) 8,03 (s. a., 1 H).

Preparación 16

10 1-Etínil-3-fenetiloxibenceno



Una mezcla de 3-etínilfenol (0,20 g, 1,73 mmol), (2-bromoetil)benceno (0,24, 1,73 mmol), Cs₂CO₃ (1,13 g, 3,46 mmol) y NaI (0,26 g, 1,73 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La reacción se enfrió a Ta, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (Hex-EtOAc 95:5) para obtener el compuesto del título (0,08 g, 21 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,02 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 4,21 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 6,86-7,06 (m, 3 H) 7,15-7,38 (m, 6 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente

1-Etínil-3(3-fenilpropoxi)benceno

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,97-2,04 (m, 2 H) 2,71-2,75 (m, 2 H) 3,97 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,15 (s, 1 H) 6,96-7,00 (m, 2 H) 7,04 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,16-7,20 (m, 1 H) 7,21-7,24 (m, 2 H) 7,26-7,32 (m, 3 H).

Preparación 17

25 1-Benciloximetil-3-yodobenceno

A una disolución de (3-yodofenil)metanol (0,23 ml, 2,14 mmol) en DMF anhidra (3 ml), enfriada a 0-5 °C, se le añadió NaH (0,17 g, 4,28 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30 min y después se le añadió cloruro de bencilo (0,31 ml, 2,57 mmol). La reacción se agitó a Ta durante 5 h, después se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (Hex-EtOAc 95:5) para obtener el producto del título (0,35 g, 51 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,50 (s, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 7,17 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,28-7,32 (m, 1 H) 7,33-7,39 (m, 5 H) 7,66 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H).

Preparación 18

35 Bencil-(3-yodobencil)amina

A una mezcla de 3-yodobencilamina (0,30 g, 1,29 mmol) y AcOH (0,008 ml, 0,13 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota una disolución de benzaldehído (0,13 ml, 1,29 mmol) en DCM (3 ml). La reacción se agitó a Ta durante 2 h y entonces se añadió triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (0,68 g, 2,58 mmol). Después de 2 h a Ta, la disolución se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 97:3). El producto del título (0,22 g, 53 %) se obtuvo como un aceite incoloro.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62-2,74 (m, 1 H) 3,64 (d, *J* = 10,26 Hz, 5 H) 7,12 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,20-7,25 (m, 1 H) 7,29-7,37 (m, 6 H) 7,58 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H).

Preparación 19

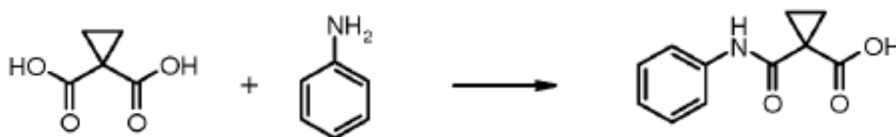
Éster *tert*-butilico de ácido bencil-(3-yodobencil)carbámico

A una disolución de bencil-(3-yodobencil)amina (0,21 g, 0,67 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,16 g, 0,73 mmol) y DMAP (0,004 g, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a Ta, durante 1 h, después la disolución se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM) para obtener el producto del título (0,23 g, 81 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 4,21-4,48 (m, 4 H) 7,11-7,15 (m, 1 H) 7,22 (s. a., 2 H) 7,25-7,28 (m, 1 H) 7,31-7,37 (m, 2 H) 7,55 (s. a., 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H).

Preparación 20

10 Ácido 1-fenilcarbamoilciclopropanocarboxílico



A una mezcla de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (0,36 g, 2,77 mmol) y TEA (0,39 ml, 2,77 mmol) en THF anhidro (5 ml), enfriada a 0-5 °C, se le añadió gota a gota en 15 min una disolución de cloruro de tionilo (0,20 ml, 2,77 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después se añadió gota a gota en 1 h una disolución de anilina (0,28 ml, 3,05 mmol) en THF anhidro (4 ml). La reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h más y después se diluyó con EtOAc (15 ml) y se extrajo con NaOH 2 N (2 x 15 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar el producto del título (0,21 g, 37 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 4 H) 6,97-7,11 (m, 1 H) 7,22-7,35 (m, 2 H) 7,59 (dd, *J* = 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 10,57 (s, 1 H) 12,35-13,48 (m, 1 H)

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

Ácido 1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 (s, 4 H) 7,67 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,82 (d, *J* = 8,42 Hz, 2 H) 10,84 (s, 1 H) 13,07 (s, 1 H).

Preparación 21

(3-Etiniifenil)amida y fenilamida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico



A una disolución de ácido 1-fenilcarbamoilciclopropanocarboxílico (0,20 g, 0,95 mmol) en THF anhidro, enfriada a 0-5 °C, se le añadió cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,00 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a Ta durante 1 h y después se evaporó al vacío. El cloruro de acilo crudo se disolvió en THF anhidro (3 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de 3-etiniifenilamida (0,13 g, 1,14 mmol) y 2,6-lutidina (0,44 ml, 3,80 mmol) en THF anhidro (5 ml), enfriada a 0-5 °C. La reacción se agitó entonces a Ta durante 1 h, se vertió en HCl 2 N (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 2 N (10 ml), una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto del título (0,11 g, 37 %) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 4 H) 4,15 (s, 1 H) 7,02-7,09 (m, 1 H) 7,17 (dt, *J* = 7,63, 1,19 Hz, 1 H) 7,26-7,34 (m, 3 H) 7,59-7,63 (m, 3 H) 7,81 (t, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H).

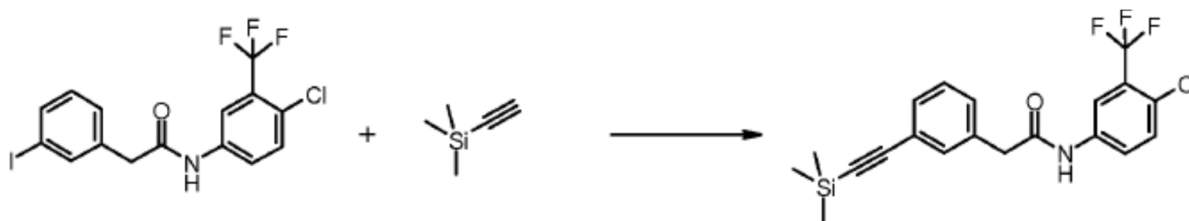
Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

(3-Etiniifenil)amida y (4-trifluorometilfenil)amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,45 (s, 4 H) 4,14 (s, 1 H) 7,02-7,09 (m, 1 H) 7,17 (dt, $J = 7,63$, 1,19 Hz, 1 H) 7,27-7,33 (m, 2 H) 7,67 (d, $J = 8,61$ Hz, 2 H) 7,82 (d, $J = 8,42$ Hz, 2 H) 10,02 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

Preparación 22

N-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-trimetilsilaniletinilfenil)acetamida



5

Una disolución de *N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-yodofenil)acetamida (0,26 g, 0,59 mmol), etiniltrimetilsilano (0,12 g, 1,24 mmol), CuI (10 % molar, 11 mg, 0,059 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 % molar, 41 mg, 0,059 mmol) y TEA (0,81 ml, 5,90 mmol) en MeCN (5 ml) se desgasificó con argón y se agitó a Ta durante 2 h. La reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (Hex-EtOAc 85:15). El producto del título (0,23 g, 93 %) se obtuvo como un aceite incoloro.

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,18-0,27 (m, 9 H) 3,68 (s, 2 H) 7,28-7,37 (m, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J = 8,79$, 2,38 Hz, 1 H) 8,18 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-trimetilsilaniletinilbenzamida

(ESI) m/z 488 $[(M + H)^+]$. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{OSi}^+$ $[(M + H)^+]$ 488,6325; resultado 488,6329.

N-(3-Trimetilsilaniletinilbencil)benzamida

20 RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,20-0,23 (m, 9 H) 4,46 (d, $J = 6,04$ Hz, 2 H) 7,30-7,37 (m, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,45-7,50 (m, 2 H) 7,52-7,57 (m, 1 H) 7,87-7,91 (m, 2 H) 9,04 (t, $J = 5,86$ Hz, 1 H).

N-Fenil-3-(3-trimetilsilaniletinilfenil)propionamida

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,21-0,23 (m, 9 H) 2,62 (t, $J = 7,60$ Hz, 2 H) 2,89 (t, $J = 7,69$ Hz, 2 H) 7,02 (t, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 7,21-7,29 (m, 5 H) 7,35 (s, 1 H) 7,55 (d, $J = 7,69$ Hz, 2 H) 9,86 (s, 1 H).

25 (3-Benciloximetilfeniletinil)trimetilsilano

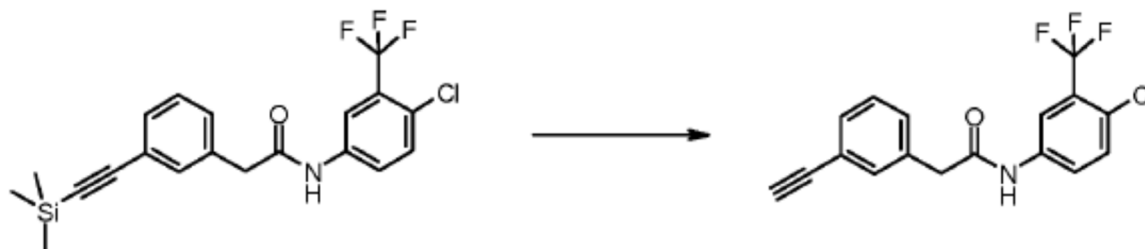
RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 4,50-4,55 (m, 4 H) 7,27-7,32 (m, 1 H) 7,33-7,41 (m, 7 H) 7,43 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido bencil-(3-trimetilsilaniletinilbencil)carbámico

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 4,35 (d, $J = 16,67$ Hz, 4 H) 7,16-7,38 (m, 9 H).

Preparación 23

30 *N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-etinilfenil)acetamida



A una disolución de *N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-trimetilsilaniletinilfenil)acetamida (0,20 g, 0,49 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,07 g, 0,54 mmol). La reacción se desgasificó con argón y se agitó a Ta durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera,

se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar el producto del título (0,15 g, 91 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,69 (s, 2 H) 4,17 (s, 1 H) 7,31-7,40 (m, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J* = 8,79, 2,38 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H).

- 5 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-etinilbenzamida

(ESI) *m/z* 416 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₃H₂₅F₃N₃O⁺ [(M + H)⁺] 416,4514; resultado 416,4515.

- 10 *N*-(3-Etinilbencil)benzamida

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,15 (s, 1 H) 4,48 (d, *J* = 6,04 Hz, 2 H) 7,31-7,36 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,45-7,51 (m, 2 H) 7,51-7,58 (m, 1 H) 7,88-7,91 (m, 2 H) 9,06 (t, *J* = 5,86 Hz, 1 H).

3-(3-Etinilfenil)-*N*-fenilpropionamida

- RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,59-2,65 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 7,60 Hz, 2 H) 4,13 (s, 1 H) 7,02 (t, *J* = 7,42 Hz, 1 H) 7,24-7,32 (m, 5 H) 7,37 (s, 1 H) 7,55 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 9,87 (s, 1 H).

1-Benciloximetil-3-etinilbenceno

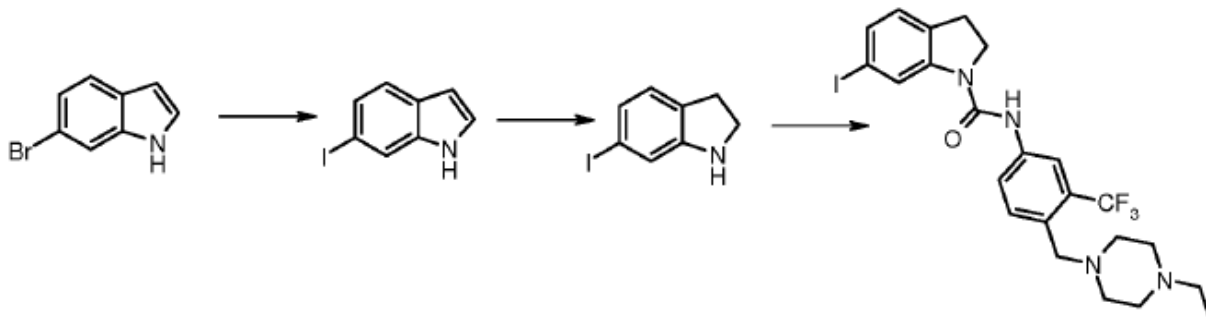
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,17 (s, 1 H) 4,54 (d, *J* = 2,93 Hz, 4 H) 7,27-7,33 (m, 1 H) 7,34-7,42 (m, 7H) 7,45 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido bencil-(3-etinilbencil)carbámico

- 20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s. a., 9 H) 4,16 (s, 1 H) 4,37 (s. a., 3 H) 7,15-7,31 (m, 4 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,41 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H).

Preparación 24

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 6-yodo-2,3-dihidroindol-1-carboxílico



- 25 Etapa 1. 6-Yodo-1*H*-indol

(Según el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 14844-14845). Se cargaron 6-bromo-1*H*-indol (0,65 g, 3,34 mmol), NaI (2,0 g, 13,34 mmol) y CuI (63,5 mg, 0,33 mmol) en un tubo Schlenk y se desgasificaron tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez. Entonces se añadieron dioxano (6,5 ml) y (1*S*,2*S*)-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,11 ml, 0,67 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La reacción se detuvo con NH₃, se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para reducir el volumen. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (Hex-EtOAc 98:2) y se aisló como un sólido blanco (0,53 g, 65 %).

- 30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,43 (t, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 7,25 (dd, *J* = 8,24, 1,47 Hz, 1 H) 7,31 (t, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 11,15 (s. a., 1 H)

- 35 Etapa 2. 6-Yodo-2,3-dihidro-1*H*-indol

(Según el procedimiento descrito en el documento WO 2010/043000). Una disolución de 6-yodo-1*H*-indol (0,52 g, 2,14 mmol) en AcOH (6,5 ml) se trató con NaBH₃CN (0,62 g, 9,84 mmol) a Ta durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en Et₂O y se lavó con NaOH 1N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para reducir el volumen. Mediante una cromatografía en columna rápida (Hex-

EtOAc 95:5) se obtuvo el producto del título como un sólido blanco (0,40 g, 76 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,85 (t, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 3,40 (t, *J* = 8,43 Hz, 2 H) 5,68 (s. a., 1 H) 6,74-6,84 (m, 3 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

5-Yodo-2,3-dihidro-1*H*-indol

(ESI) *m/z* 245 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₈H₉IN [(M + H)⁺] 245,9774; resultado 245,9798.

Etapa 3. [4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 6-yodo-2,3-dihidroindol-1-carboxílico

A una suspensión de trifosgeno (0,16 g, 0,53 mmol) y Na₂CO₃ (0,67 g, 6,28 mmol) en DCM (10 ml), mantenida a 0 °C en atmósfera de argón, se le añadió 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina (0,45 g, 1,57 mmol). La reacción se monitorizó por HPLC (siguiendo la formación de [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 4-etilpiperazin-1-carboxílico mediante el tratamiento de una muestra de la mezcla de reacción con *N*-etilpiperazina). Después de 1 h, se añadió 6-yodo-2,3-dihidro-1*H*-indol (0,39 g, 1,61 mmol) y la reacción se dejó en agitación 1 h a Ta. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Mediante purificación por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 95:5) se obtuvo el producto como una espuma amarilla (0,68 g, 77 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (s. a., 3 H) 2,12-2,48 (m, 10 H) 3,15 (t, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 3,55 (s. a., 2 H) 4,13 (t, *J* = 8,70 Hz, 2 H) 7,03 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J* = 7,69, 1,65 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J* = 1,28 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

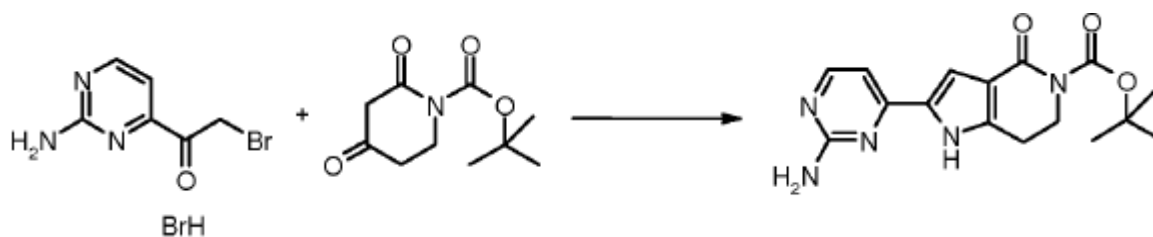
Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-amida de ácido 5-yodo-2,3-dihidroindol-1-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,30 (c, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,32-2,48 (m, 8 H) 3,18 (t, *J* = 8,70 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 4,13 (t, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,45 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,79-7,84 (m, 1 H) 7,95-7,99 (m, 1 H) 8,82 (s, 1 H).

Preparación 25

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



Según el procedimiento descrito en el documento WO 2004/058762 y en Journal of Medicinal Chemistry 2007, 50, 2647-54.

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Bromhidrato de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-4-oxo-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,87 (s. a., 2 H) 2,04 (s. a., 2 H) 3,06 (t, *J* = 6,04 Hz, 4 H) 3,54 (d, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,62 (s. a., 2 H) 4,02 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 4,79 (t, *J* = 7,23 Hz, 2 H) 6,68 (s. a., 2 H) 7,00 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 8,20 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 9,71 (s. a., 1 H).

Bromhidrato de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,86 (s. a., 6 H) 3,06 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,39-3,47 (m, 2 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,78-4,90 (m, 2 H) 6,73 (s. a., 2 H) 6,99 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 8,19 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 10,20 (s. a., 1 H).

Diclorhidrato de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona

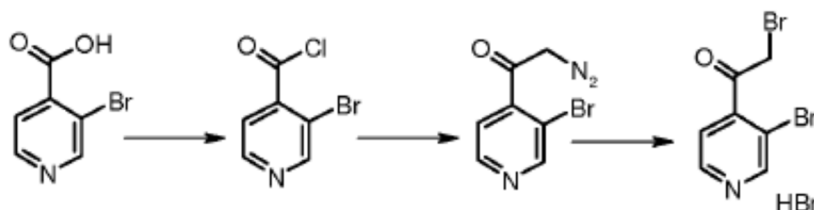
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,08-2,16 (m, 2 H) 2,53-2,62 (m, 2 H) 2,79 (d, $J = 4,63$ Hz, 3 H) 3,16 (t, $J = 6,46$ Hz, 2 H) 3,24-3,45 (m, 6 H, solapado por la señal del agua) 5,77 (s. a., 1 H) 7,27 (s. a., 1 H) 7,41 (s. a., 1 H) 7,46 (s. a., 1 H) 8,16 (d, $J = 6,46$ Hz, 1 H) 10,59 (s. a., 1 H).

5 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(3-bromopiridin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 392 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_3$ [(M + H) $^+$] 392,0604; resultado 392,0621.

Preparación 26

2-Bromo-1-(3-bromopiridin-4-il)etanona



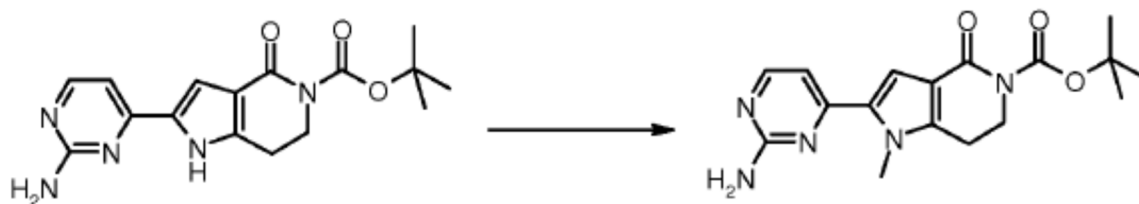
10

El ácido 3-bromoisonicotínico (1,0 g, 4,95 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h, hasta que la solubilización fue completa (detección de éster metílico por HPLC-EM mediante el tratamiento de una pequeña muestra con metanol). El disolvente se eliminó mediante arrastre con tolueno en tres veces. El cloruro de acilo se suspendió después en THF seco (18 ml) y se añadió gota a gota a una disolución 2 M de TMSCH_2N_2 en hexano (6,18 ml, 12,37 mmol) a 0 °C en 15 min. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 3,5 h, después se le añadió cuidadosamente (producción de gas) HBr al 48 % (4 ml) y la reacción se dejó a Ta durante 1,5 h. El disolvente se redujo a un pequeño volumen y el precipitado se filtró y se lavó con agua fría para dar el producto del título como bromhidrato (1,34 g, 75 % en tres etapas).

(ESI) m/z 277 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{NO}$ [(M + H) $^+$] 277,8811; resultado 277,8830.

20 **Preparación 45**

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico



El procedimiento de síntesis ha sido y descrito en el documento WO 2010/145998.

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

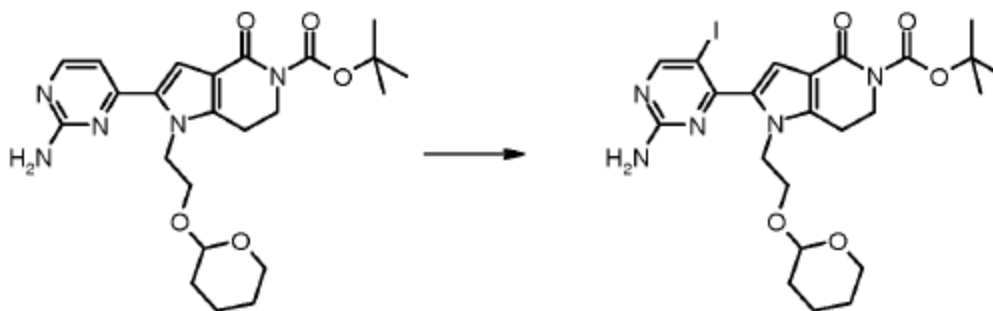
(ESI) m/z 473 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$ [(M + H) $^+$] 473,2507; resultado 473,2521.

30 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27-1,64 (m, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 3,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,37-3,43 (m, 1 H) 3,61-3,68 (m, 1 H) 3,82-3,88 (m, 1 H) 3,93-3,99 (m, 2 H) 4,46 (t, $J = 3,11$ Hz, 1 H) 4,75 (t, $J = 4,85$ Hz, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 6,94 (d, $J = 5,31$ Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 8,14 (d, $J = 5,31$ Hz, 1 H).

35 **Preparación 27**

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-yodopirimidin-4-il)-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico



Según el procedimiento descrito en el documento WO 2010/145998.

A una disolución de éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-(2-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)etil)-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,48 g, 1,05 mmol) en THF (35 ml), enfriada a 0-5 °C, se le añadió 5 yodo (0,53 g, 2,10 mmol) y trifluoroacetato de plata (0,46 g, 2,10 mmol). La reacción se agitó a Ta durante la noche y después se filtró a través de Celite lavando con EtOAc. La fase orgánica se evaporó al vacío y el producto crudo se disolvió en DMF (10 ml) y se precipitó con agua (100 ml). El sólido resultante se secó a 45 °C al vacío para obtener el producto del título (0,36 g, 60 %) como un polvo amarillo.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24-1,45 (m, 6 H) 1,45-1,49 (m, 10 H) 3,01 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,40-3,51 (m, 2 H) 3,64 (ddd, *J* = 10,62, 6,50, 3,94 Hz, 1 H) 3,98 (dc, *J* = 13,60, 6,70 Hz, 2 H) 4,26-4,43 (m, 2 H) 4,52 (ddd, *J* = 14,65, 6,69, 3,94 Hz, 1 H) 6,85 (s. a., 2 H) 7,03 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

15 Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-yodopirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,97 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 6,86 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H).

Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-yodopirimidin-4-il)-1-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

20 (ESI) *m/z* 599 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₃H₃₂N₆O₅ [(M + H)⁺] 599,1473; resultado 599,1460.

Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-yodopirimidin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

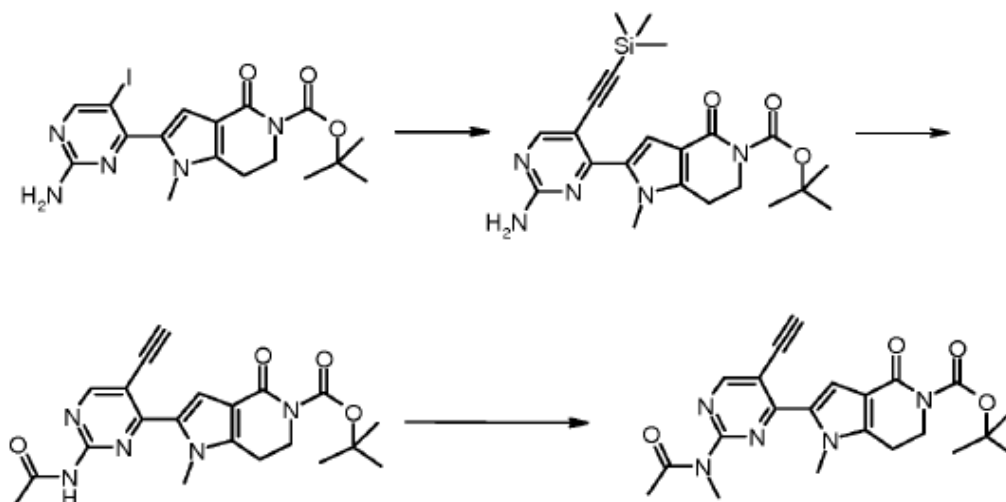
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,94 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,95 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 6,57 (s. a., 2 H) 7,69 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 11,88 (s. a., 1 H).

25 2-(2-Amino-5-yodopirimidin-4-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona

(ESI) *m/z* 453 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₇H₂₂N₆O [(M + H)⁺] 453,0894; resultado 453,0905.

Preparación 28

Éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-etilpirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



Etapa 1. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-yodopirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (2,00 g, 4,26 mmol), etiniltrimetilsilano (1,35 ml, 8,52 mmol), CuI (5 % molar, 0,04 g, 0,21 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 % molar, 0,15 g, 0,21 mmol) y TEA (5,80 ml, 42,60 mmol) en DMF (50 ml) se desgasificó con argón y se agitó a Ta durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío, el producto crudo se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con NH₃ y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 97:3) para dar el producto del título (1,78 g, 95 %) como un sólido parduzco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,19-0,22 (m, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,97 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,10 (s, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-(amino-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-il)-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,21 (s, 8 H) 1,27-1,42 (m, 4 H) 1,46 (s, 11 H) 3,05 (s. a., 2 H) 3,19-3,29 (m, 2 H) 3,55-3,62 (m, 1 H) 3,73 (ddd, *J* = 10,85, 7,10, 3,66 Hz, 1 H) 3,89-4,05 (m, 2 H) 4,40-4,46 (m, 1 H) 4,63 (ddd, *J* = 14,38, 7,23, 3,66 Hz, 1 H) 4,70-4,79 (m, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H).

20 Etapa 2. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-acetilamino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,50 g, 1,14 mmol) y Ac₂O (10 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h (la suspensión se transformó en una disolución amarilla). El disolvente se eliminó después a presión reducida. Se añadió EtOH y los disolventes se evaporaron. Este proceso se repitió tres veces. El producto crudo se disolvió en MeOH (10 ml), se le añadió TEA (1,55 ml, 11,40 mmol) y la reacción se agitó a Ta durante 24 h. La suspensión se vertió entonces en agua (100 ml) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 45 °C al vacío para dar el producto del título (0,30 g, 64 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,17 (s, 3 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,73 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Etapa 3. Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-etinilpirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

A una suspensión de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-acetilamino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,16 g, 0,39 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (0,26 g, 0,78 mmol) y MeI (0,05 ml, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a Ta, durante 3 h y después se vertió en agua (50 ml); el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 45 °C al vacío. El producto del título (0,13 g, 78 %) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42-1,51 (m, 9 H) 2,35-2,43 (m, 3 H) 3,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,36-3,41 (m, 3 H) 3,79-3,86 (m, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,80 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

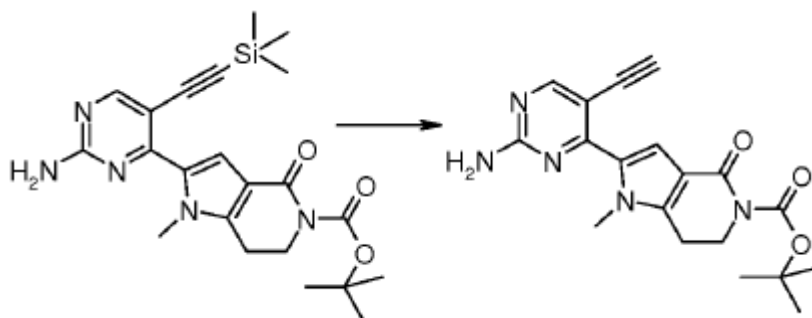
Por un procedimiento análogo, usando Etl en lugar de Mel se obtuvo el intermedio siguiente:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetiletilamino)-5-etinilpirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 438 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₃H₂₈N₅O₄⁺ [(M + H)⁺] 438,4916; resultado 438,4920.

Preparación 29

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (2,04 g, 4,64 mmol) se disolvió en MeOH desgasificado (75 ml) y se trató con K₂CO₃ (0,64 g, 4,64 mmol) en atmósfera de argón a Ta durante 6 h. La reacción se detuvo con HCl 2 N (4,64 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y el sólido se filtró para dar el producto del título (1,56 g, 91 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 2,97 (t, *J* = 6,33 Hz, 2 H) 3,78-3,82 (m, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H) 4,42 (s, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H).

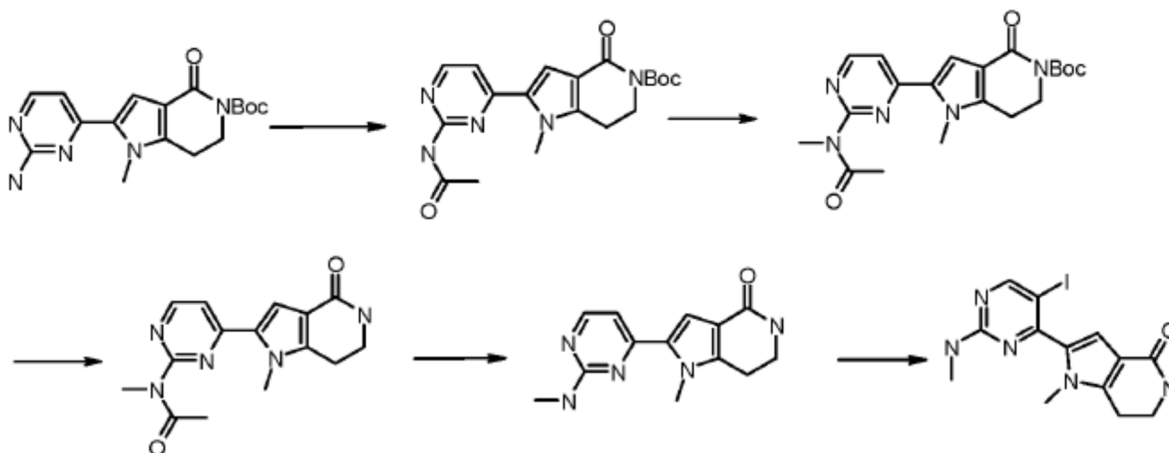
Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpirimidin-4-il)-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 482 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₅H₃₂N₅O₅⁺ [(M + H)⁺] 482,5441; resultado 482,5440.

25 Preparación 30

2-(5-Yodo-2-metilaminopirimidin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona



Etapa 1. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-acetilaminopirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,46 g, 1,34 mmol) se suspendió en Ac₂O (8 ml) y se calentó a 80 °C. La suspensión se transformó en una disolución amarilla en 1 h, al completarse la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida mediante arrastre con EtOH en tres veces para dar el producto como un sólido blanco, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,16 (s, 3 H) 2,97 (t, *J* = 6,31 Hz, 2 H) 3,93-4,00 (m, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,51 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H).

10 Etapa 2. Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-acetilaminopirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico derivado de la etapa previa se disolvió en DMF seca (9 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (0,52 mg, 1,60 mmol) y MeI (0,14 ml, 2,22 mmol) a Ta durante la noche. La mezcla se vertió entonces en agua y se dejó en agitación durante 30 min. El sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío (0,41 g, 78 % en dos etapas).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,33-2,37 (m, 3 H) 2,99 (t, *J* = 6,31 Hz, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 3,96-4,02 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

20 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-{acetil-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]amino}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 514 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₆H₃₆N₅O₆ [(M + H)⁺] 514,2660; resultado 514,2679.

Etapa 3. *N*-Metil-*N*-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-2-il]acetamida

Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,41 g, 1,03 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (10 ml) se dejó en agitación a Ta durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto del título como un sólido amarillo.

(ESI) *m/z* 300 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₅H₁₈N₅ [(M + H)⁺] 300,1455; resultado 300,1432.

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

30 *N*-(2-Hidroxietil)-*N*-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-2-il]acetamida

(ESI) *m/z* 330 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₆H₂₀N₅O₃ [(M + H)⁺] 330,1561; resultado 330,1580.

Etapa 4. 1-Metil-2-(2-metilamino)pirimidin-4-il]-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona

El compuesto *N*-metil-*N*-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-2-il]acetamida derivado de la etapa previa se calentó a reflujo en MeOH (10 ml) con K₂CO₃ (0,40 g, 2,89 mmol) durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua. El sólido resultante se filtró para dar el producto del título (0,25 g, 94 % en dos etapas).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,83 (d, *J* = 4,95 Hz, 3 H) 2,85 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,42 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,96 (s. a., 3 H) 6,87 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 6,97 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,08 (s. a., 1 H) 8,16 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H).

40 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

2-[2-(2-Hidroxietilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona

(ESI) *m/z* 288 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₄H₁₈N₅O₂ [(M + H)⁺] 288,1455; resultado 288,1455.

Etapa 5. 2-(5-Yodo-2-metilaminopirimidin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona

45 Según el procedimiento experimental descrito en el documento WO 2010/145998.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,79 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,87 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,43 (td, *J* = 6,82, 2,29 Hz, 3 H) 3,66 (s. a., 3 H) 7,00 (s. a., 1 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,26 (s. a., 1 H) 8,49-8,65 (m, 1 H).

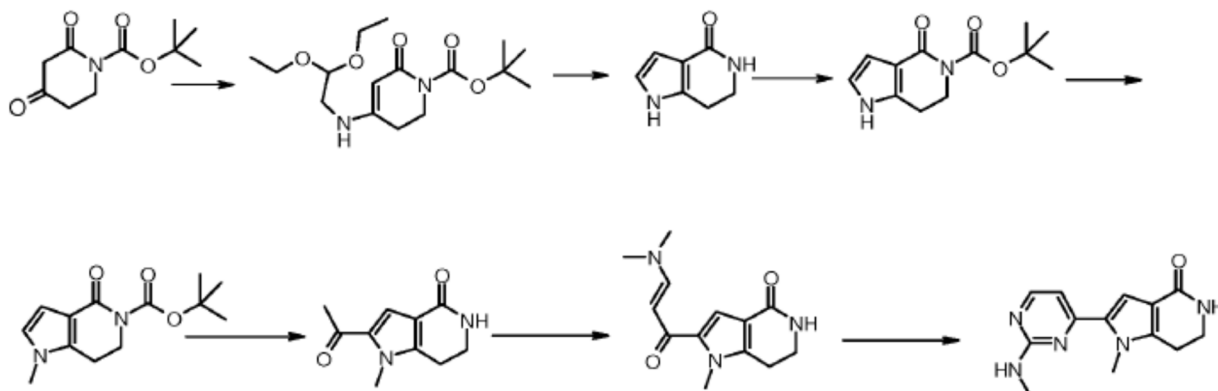
Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

2-[2-(2-Hidroxietilamino)-5-yodo-2-metilaminopirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,33 (2 H, solapado por la señal del agua) 3,43 (td, *J* = 6,87, 2,20 Hz, 2 H) 3,50 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,64 (s. a., 3 H) 4,67 (s. a., 1 H) 6,99 (s. a., 1 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,23 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H) 8,56 (s. a., 1 H).

Preparación 31

1-Metil-2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona



10 Etapa 1. Éster *tert*-butílico de ácido 4-(2,2-dietoxietilamino)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico

En un matraz de cuatro bocas de fondo redondo se suspendió éster *tert*-butílico de ácido 4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (50,6 g, 0,24 mol) en tolueno (750 ml). Se añadió gota a gota acetal dietílico de aminoacetaldehído (34,5 ml, 0,24 mol) en agitación a Ta durante 15 min, hasta que la suspensión se transformó en disolución. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a Ta, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (82,8 g, rendimiento cuantitativo, 4,8 g de tolueno residual).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (t, *J* = 7,02 Hz, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 2,37-2,44 (m, 2 H) 3,06 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 3,50 (dc, *J* = 9,58, 7,02 Hz, 2 H) 3,57-3,68 (m, 4 H) 4,50 (s, 1 H) 4,53-4,62 (m, 1 H) 6,95 (s. a., 1 H).

Etapa 2. Trifluoroacetato de 1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona

20 Una disolución del éster *tert*-butílico de ácido 4-(2,2-dietoxietilamino)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico de la etapa previa (82,8 g, 0,24 mol teóricos) en DCM (150 ml) se añadió gota a gota a TFA (500 ml) mantenido en un baño de agua helada en un matraz de cuatro bocas de fondo redondo en agitación. Al finalizar la adición, la mezcla se dejó en agitación a Ta durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se trató con MTBE (1 l) en agitación durante 2 h. El precipitado se filtró y se eliminó. Después de concentrar el filtrado, el sólido resultante se trató con MTBE (5 vol.) y ciclohexano (3 vol.) y se filtró para dar una primera alícuota del producto del título como un sólido amarillo (18,7 g). El líquido madre se concentró a un volumen reducido para dar, después de su filtración, otra alícuota del producto que se lavó con ciclohexano y se secó (7,22 g, 43 % de rendimiento total).

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,72 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,33 (m, 2 H, solapado por la señal del agua) 6,19 (t, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 6,64 (t, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 6,81 (s. a., 1 H) 11,07 (s. a., 1 H).

Etapa 3. Éster *tert*-butílico de ácido 4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

35 El compuesto trifluoroacetato de 1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona (28,25 g, 0,11 mol) se suspendió en MeCN y se trató con Boc₂O (86,3 g, 0,40 mol), TEA (63 ml, 0,45 mol) y DMAP (10 % molar, 1,38 g, 0,011 mol). La mezcla se dejó en agitación a Ta durante 22 h (la formación del derivado de bis-Boc se detectó por HPLC-EM). Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con una disolución de ácido cítrico al 5 %. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el intermedio de bis-Boc como un sólido marrón que se suspendió en MeOH (445 ml), se trató con NH₃ (53 ml) y se calentó a 75 °C durante 7 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se trató con MTBE (160 ml) para dar el producto del título como un sólido parduzco después de la filtración (13,36 g, 50 %).

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,83 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,91 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 6,31 (t, *J* = 2,11

Hz, 1 H) 6,64-6,81 (m, 1 H) 11,33 (s. a., 1 H).

Etapa 4. Éster *terc*-butílico de ácido 1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

A una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (1 g, 4,23 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,79 g, 5,50 mmol) y MeI (0,40 ml, 6,35 mmol). La mezcla se dejó en agitación a Ta durante 1 h y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se secó al vacío para dar el producto del título como un sólido amarillo claro (0,96 g, 91 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,83 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,92 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 6,32 (d, *J* = 3,11 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H).

10 Etapa 5. 2-Acetil-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-4-ona

La disolución de éster *terc*-butílico de ácido 1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,94, 3,77 mmol) en DCM seca (18 ml) se mantuvo a 0 °C y se le añadió AlCl₃ (1,50 g, 11,30 mmol) en porciones con agitación vigorosa. Después de 20 min, se dejó gotear en la suspensión una disolución de cloruro de acetilo (0,40 ml, 5,65 mmol) en DCM seco (1,5 ml), la mezcla se calentó a Ta y se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se detuvo vertiéndola en HCl 2 N (20 ml) a 0 °C, mientras la temperatura se mantenía por debajo de 15 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido naranja claro (0,36 g, 50 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,83 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,41 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 7,23 (s. a., 1 H) 7,29 (s, 1 H).

Etapa 6. 2-((*E*)-3-dimetilaminoacrilóil)1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-4-ona

La mezcla de 2-acetil-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-4-ona (0,35 g, 1,84 mmol) y diisopropilacetil de dimetilformamida (1,15 ml, 5,50 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 100 °C durante 7 h. El disolvente se eliminó y presión reducida para dar el producto como un sólido rojo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,80 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 2,86 (s. a., 3 H) 3,06 (s. a., 3 H) 3,39 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 5,66 (d, *J* = 12,45 Hz, 1 H) 7,06 (s. a., 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,49-7,52 (m, 1 H).

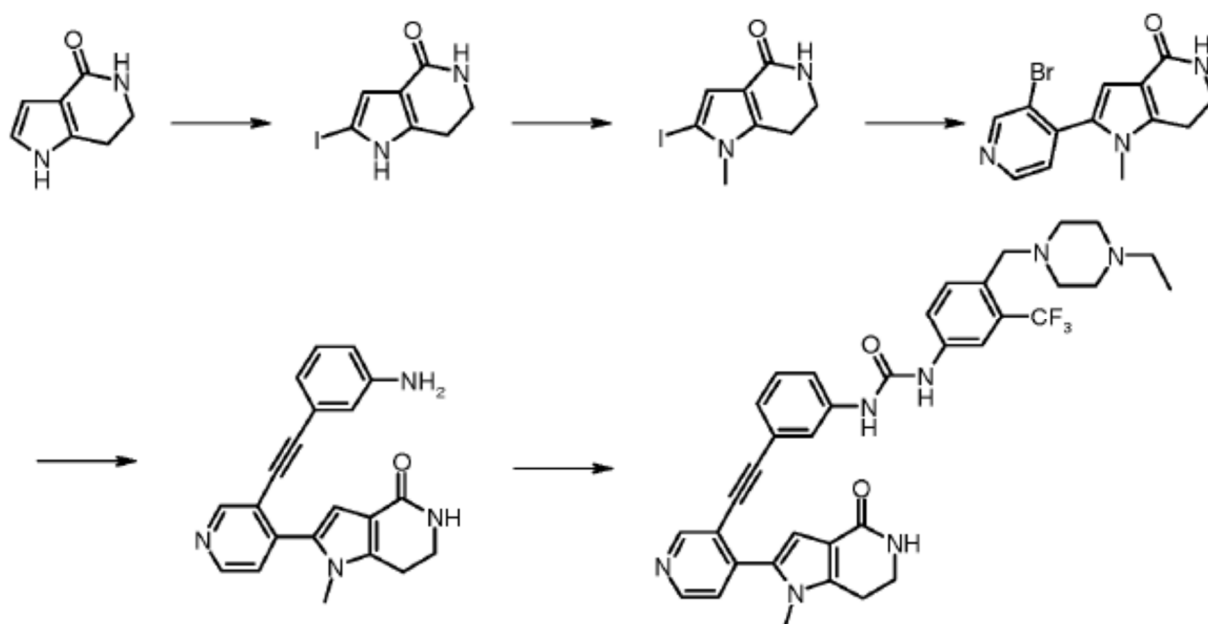
Etapa 7. 1-Metil-2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-4-ona

La mezcla de 2-((*E*)-3-dimetilaminoacrilóil)1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-4-ona (1,84 mmol teóricos) de la etapa previa, clorhidrato de *N*-metilguanidina (0,40 g, 3,67 mmol) y *t*BuONa (0,35 g, 3,67 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de su enfriamiento, la mezcla se vertió en agua fría y se dejó en agitación. El sólido blanco se filtró para dar una primera alícuota del producto (0,10 g). El líquido madre se concentró a un volumen reducido y se recuperó una segunda alícuota por filtración (0,07 g, 36 % de rendimiento total).

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,83 (d, *J* = 4,95 Hz, 3 H) 2,85 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,42 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,92-4,01 (m, 3 H) 6,87 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 6,97 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,08 (s. a., 1 H) 8,16 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H).

Ejemplo 1

1-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirroló[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil}urea (comp. 38)



Etapa 1. 2-Yodo-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

A una disolución de 1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (0,12 g, 0,85 mmol) en THF seco (5 ml) y MeOH (1,5 ml), mantenida a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió *N*-yodosuccinimida (0,19 g, 0,84 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se detuvo con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, se dejó alcanzar la Ta y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y el sólido blanco se filtró y se lavó con agua (0,16 g) mientras que el filtrado se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar una segunda alícuota del producto (32 mg, 89 % de rendimiento total).

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,72 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,30-3,32 (m, 2 H) 6,34 (s, 1 H) 6,90 (s. a., 1 H) 11,61 (s. a., 1 H)

Etapa 2. 2-Yodo-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

El compuesto 2-yodo-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (0,2 g, 0,75 mmol) se disolvió en DMF seca (3,5 ml) y se trató con Cs_2CO_3 (0,44 g, 1,35 mmol) y MeI (0,12 ml, 1,87 mmol). La mezcla se dejó en agitación a Ta durante 6 h. Después de la dilución con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por cromatografía en columna rápida se obtuvo el producto como un sólido amarillo (0,18 g, 87 %).

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,80 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,35 (m, 2H, bajo la señal del agua) 3,46 (s, 3 H) 6,48 (s, 1 H) 6,94 (s. a., 1 H).

Etapa 3. 2-(3-Bromopiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

(Referencia: Tetrahedron 2003, 59, 10043-10049). A una disolución de 2-yodo-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (0,30 g, 1,09 mmol) y 3-bromo-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (0,34 g, 1,20 mmol) en DMF seca (30 ml) se le añadió una disolución 2 N de K_3PO_4 (1,09 ml, 2,19 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 mg, 0,044 mmol). La mezcla resultante se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez y después se calentó a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. Después de su enfriamiento a Ta, la mezcla se diluyó con EtOAc y se trató con agua. La emulsión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con EtOAc y DCM. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua, se agitó durante 15 min y el precipitado se filtró para dar una primera alícuota del producto como un sólido blanco (0,15 g). El filtrado se evaporó y dio un residuo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 97:3) para dar una segunda alícuota del producto (71 mg, 66 % de rendimiento total).

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,85 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,44 (td, $J = 6,96, 2,56$ Hz, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 7,05 (s. a., 1 H) 7,46 (d, $J = 4,95$ Hz, 1 H) 8,59 (d, $J = 4,94$ Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

Etapa 4. 2-[3-(3-aminofeniletinil)piridin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

A una disolución de 2-(3-bromopiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (0,21 g, 0,69 mmol), CuI (19,2 mg, 0,1 mmol), 3-etinilfenilamina (0,24 g, 2,07 mmol) y TEA (1,16 ml, 8,37 mmol) en DMF seca desgasificada (13 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (72,6 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se desgasificó tres veces

volviendo a rellenar con argón cada vez y después se calentó a 50 °C durante 8 h. Después de su enfriamiento, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 90:10) para dar el compuesto del título como un sólido amarillento (0,11 g, 46 %).

- 5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,69, 2,20 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 6,53-6,63 (m, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,03 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,46 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J* = 4,95 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H).

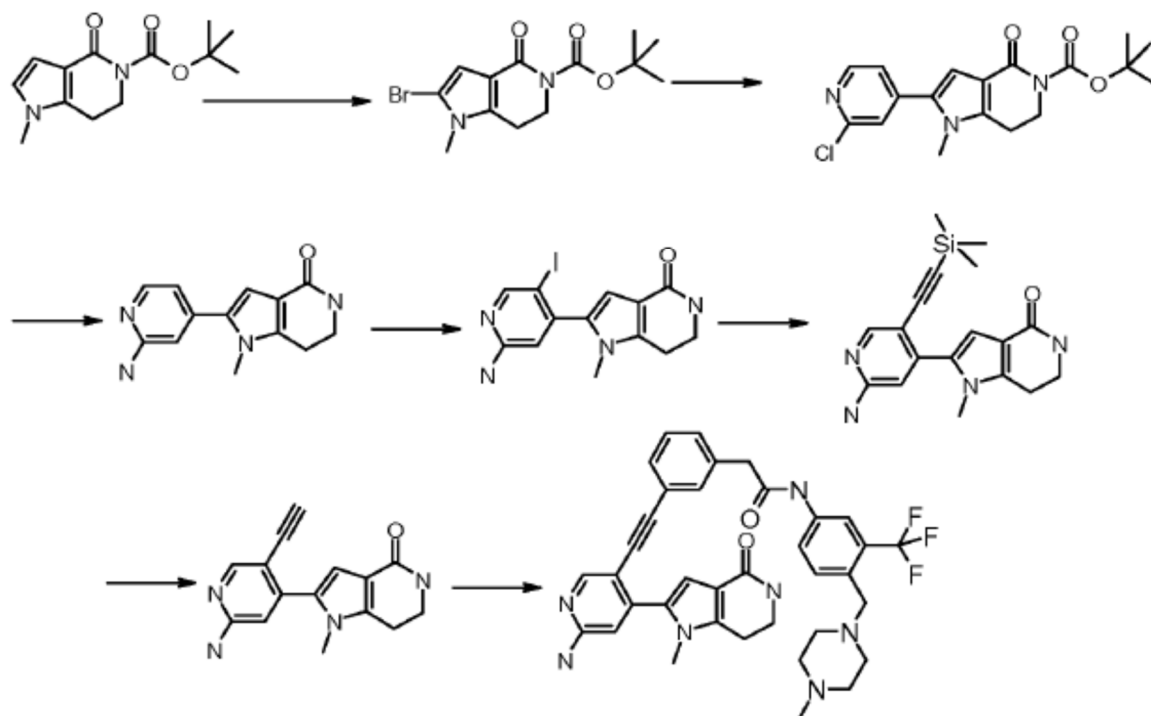
Etapa 5. 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil}urea

- 10 Procedimiento con trifosgeno como se ya se ha descrito.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,30 (c, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 2,38 (s. a., 8 H) 2,92 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,91, 2,66 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 6,72 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 7,33 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H) 7,47-7,50 (m, 1 H) 7,56-7,59 (m, 1 H) 7,61-7,65 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,97 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,59 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,97 (s. a., 1 H) 9,13 (s. a., 1 H).

15 Ejemplo 2

2-{3-[6-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 201)



Etapa 1. Éster *tert*-butílico de ácido 2-bromo-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

- 20 A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido 1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (4,32 g, 17,29 mmol) en THF seco (108 ml) y MeOH (32 ml), mantenida a -70 °C, se añadió una primera porción de NBS (1,54 g, 8,65 mmol). Después de 45 min se añadió una segunda porción de NBS (1,54 g, 8,65 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a -70 °C durante otros 30 min. Se dejó subir la temperatura hasta la *T*_a y se mantuvo a esta temperatura durante otras 2,5 h. La reacción se detuvo con una disolución de Na₂S₂O₅ al 10 % (50 ml). Después de
25 eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 98:2) y se aisló como un sólido blanco (4,40 g, 77 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,88 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,93 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 6,49 (s, 1 H).

- 30 Etapa 2. Éster *tert*-butílico de ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-bromo-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (1,03 g, 3,13 mmol), ácido 2-cloro-4-piridinborónico (0,98 g, 6,26 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (0,26 g, 0,31 mmol) se cargaron en un tubo Schlenk en atmósfera de argón. Se añadió dioxano desgasificado (52 ml) y una disolución 2 M de Na₂CO₃ (4,69 ml) y la mezcla resultante se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez. La reacción se calentó a 85 °C durante 4,5 h. Después su enfriamiento, se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. Mediante purificación por cromatografía en columna rápida (Hex-EtOAc 50:50) se obtuvo el producto del título como un sólido blanco (0,64 g, 56 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,97 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 6,88 (s, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 5,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,62-7,64 (m, 1 H) 8,41 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H).

Etapa 3. 2-(2-Aminopiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona

En un tubo Schlenk se cargaron éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,50 g, 1,38 mmol) y éster *terc*-butílico de ácido carbámico (0,81 g, 6,91 mmol) con dioxano desgasificado (15 ml) en atmósfera de argón. Se añadieron Pd(OAc)₂ (30 mg, 0,14 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,14 mmol) y Cs₂CO₃ (0,90 g, 2,76 mmol). La mezcla resultante se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez y se calentó a 120 °C durante 2 h. Después del enfriamiento, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se trató con TFA (10 ml) en DCM (15 ml) durante la noche. Después de eliminar los disolventes hasta sequedad, el producto se purificó por cromatografía en columna rápida (EtOAc-MeOH 80:20) y se aisló como un sólido blanco (86 mg, 25 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,83 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,42 (td, *J* = 6,91, 2,47 Hz, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 5,92 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 6,57 (dd, *J* = 5,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,00 (s. a., 1 H) 7,91 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H).

Etapa 4. 2-(2-Amino-5-yodopiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona

Como se describe en el documento WO 2010/145998.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,83 (t, *J* = 6,98 Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H, solapado por la señal del agua) 3,42 (dd, *J* = 6,96, 2,56 Hz, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 6,25 (s. a., 2 H) 6,46 (s, 1 H) 6,99 (s. a., 1 H) 8,25 (s, 1 H).

Etapa 5. 2-(2-Amino-5-trimetilsilaniletinilpiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona

Como se describe para la síntesis de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico.

(ESI) *m/z* 339 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₈H₂₃N₄O_{Si} [(M + H)⁺] 339,1636; resultado 339,1620.

Etapa 6. 2-(2-Amino-5-etinilpiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona

Como se describe para la síntesis de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico.

(ESI) *m/z* 267 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₁₅H₁₅N₄O [(M + H)⁺] 267,1240; resultado 267,1257.

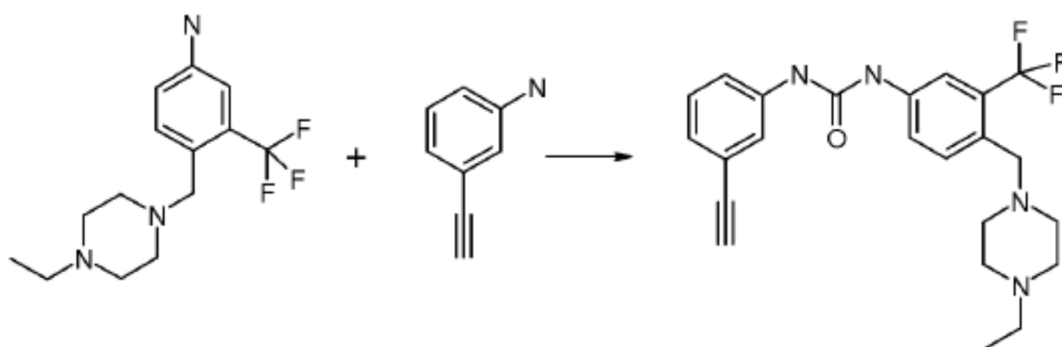
Etapa 7. 2-[3-[6-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil]-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida

Una disolución de 2-(2-amino-5-etinilpiridin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-4-ona (0,10 g, 0,38 mmol), 2-(3-yodofenil)-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (0,19 g, 0,36 mmol), CuI (10 % molar, 7 mg, 0,038 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 % molar, 30 mg, 0,038 mmol) y TEA (0,52 ml, 3,80 mmol) en DMF (3 ml) se desgasificó con argón y se agitó a Ta durante 4 h. La reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH-NH₃ 90:10:0,3). El compuesto del título (0,12 g, 51 %) se obtuvo como un sólido amarillento.

(ESI) *m/z* 656 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₇F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 656,2956; resultado 656,2959.

Preparación 32

1-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-(3-etinilfenil)urea



A una suspensión de trifosgeno (0,21 g, 0,71 mmol) y Na_2CO_3 (0,45 g, 4,27 mmol) en DCM (18 ml), mantenida a 0 °C en atmósfera de argón, se le añadió 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina (0,61 g, 2,13 mmol). La reacción se monitorizó por HPLC (siguiendo la formación de [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de 5 ácido 4-etilpiperazin-1-carboxílico mediante el tratamiento de una muestra de la mezcla de reacción con *N*-etilpiperazina). Después de 1 h, se añadió 3-etinilfenilamina (0,26 g, 2,18 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche a Ta. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Mediante purificación por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 95:5) se obtuvo el producto como un sólido amarillo (0,64 g, 70 %).

10 RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,95-1,00 (m, 3 H) 2,22-2,47 (m, 10 H) 3,52 (s, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 7,09 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,30 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J = 8,24, 1,28$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J = 8,61, 1,83$ Hz, 1 H) 7,61-7,64 (m, 1 H) 7,66 (t, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

15 1-[3-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]-3-(3-etinilfenil)urea

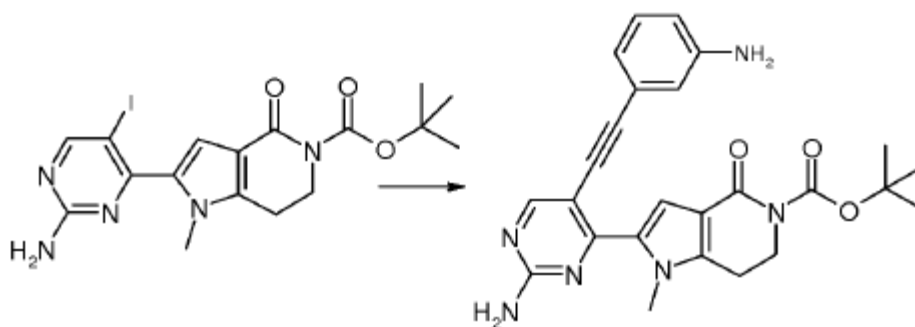
RMN ^1H (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 4,15 (s, 1 H) 7,10 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,30 (t, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H).

1-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-(4-etinilfenil)urea

20 (ESI) m/z 431 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ [(M + H) $^+$] 431,2053; resultado 431,2071.

Preparación 33

Éster *terc*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



25

El procedimiento químico para la síntesis de este intermedio es el mismo descrito ya en la patente WO 2010/145998.

RMN ^1H (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 3,00 (t, $J = 6,28$ Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,28$ Hz, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 6,58 (ddd, $J = 8,11, 2,26, 0,98$ Hz, 1 H) 6,62 (dt, $J = 7,53, 1,17$ Hz, 1 H) 6,69 (t, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,03 (t, $J = 7,74$ Hz, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H).

30 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 588 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₃₈N₇O₅ [(M + H)⁺] 588,2929; resultado 588,2943.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(4-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

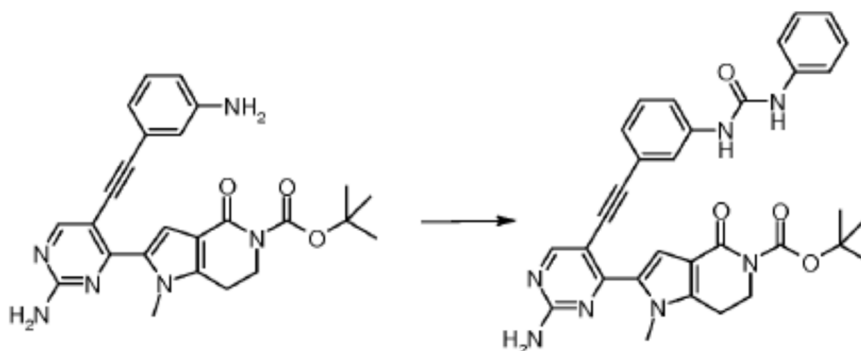
(ESI) m/z 459 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₅H₂₇N₆O₃ [(M + H)⁺] 459,2139; resultado 459,2153.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-amino-4-fluorofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 477 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₅H₂₆N₆O₃ [(M + H)⁺] 477,2045; resultado 477,2026.

10 Preparación 34

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-[3-(3-fenilureido)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,10 g, 0,22 mmol) se suspendió en DCM (2 ml), dioxano (2 ml) y DMA (0,5 ml) y se trató con isocianato de fenilo (0,026 ml, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante la noche y después el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se trató con Et₂O para dar el producto del título como un sólido blanco (94,2 mg, 75 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,00 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 6,95-7,03 (m, 1 H) 7,07 (dt, *J* = 7,63, 1,31 Hz, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,24-7,34 (m, 3 H) 7,35-7,41 (m, 1 H) 7,42-7,47 (m, 2 H) 7,64 (t, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-[3-(3-*p*-tolilureido)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38-1,50 (m, 9 H) 2,24 (s, 3 H) 3,00 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 7,02-7,11 (m, 3 H) 7,11-7,16 (m, 2 H) 7,25-7,36 (m, 3 H) 7,36-7,41 (m, 1 H) 7,49-7,50 (m, 1 H) 7,63 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(4-dimetilaminofenil)ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,84 (s, 6 H) 3,00 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,98-4,03 (m, 2 H) 6,70 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H) 7,04 (dt, *J* = 7,63, 1,25 Hz, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,22-7,31 (m, 3 H) 7,35-7,40 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,62 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-[3-(3-piridin-3-ilureido)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,04-7,17 (m, 3 H) 7,27-7,38 (m, 2 H) 7,39-7,44 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,95 (d, 1 H) 8,21 (s. a., 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,62 (s. a., 1 H) 8,90 (d, *J* = 6,47 Hz, 2 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(2,6-dicloropiridin-4-il)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,00 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,10-7,18 (m, 3 H) 7,31-7,38 (m, 1 H) 7,38-7,42 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,55-7,57 (m, 2 H) 7,65 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(3-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,00 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 7,10 (dt, *J* = 7,66, 1,24 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,26-7,37 (m, 2 H) 7,36-7,44 (m, 1 H) 7,47-7,55 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,66 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 7,10 (dt, *J* = 7,63, 1,31 Hz, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,27-7,37 (m, 1 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,48-7,51 (m, 1 H) 7,57-7,68 (m, 2 H) 8,10 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(4-fluorofenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,97 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 6,96-7,13 (m, 5 H) 7,22-7,30 (m, 1 H) 7,32-7,38 (m, 1 H) 7,41-7,45 (m, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,56-7,65 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(3-fluorofenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,00 (t, *J* = 6,16 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,10 Hz, 2 H) 6,79 (td, *J* = 8,51, 2,50 Hz, 1 H) 7,02-7,16 (m, 4 H) 7,23-7,34 (m, 1 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,43-7,54 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(4-trifluorometilfenil)tioureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,97-4,02 (m, 2 H) 7,14 (s, 2 H) 7,25 (dt, 7,72, 1,27 Hz, 1 H) 7,38 (t, 7,87 Hz, 1 H) 7,46-7,50 (m, 1 H) 7,58 (t, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,65-7,77 (m, 4 H) 8,48 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

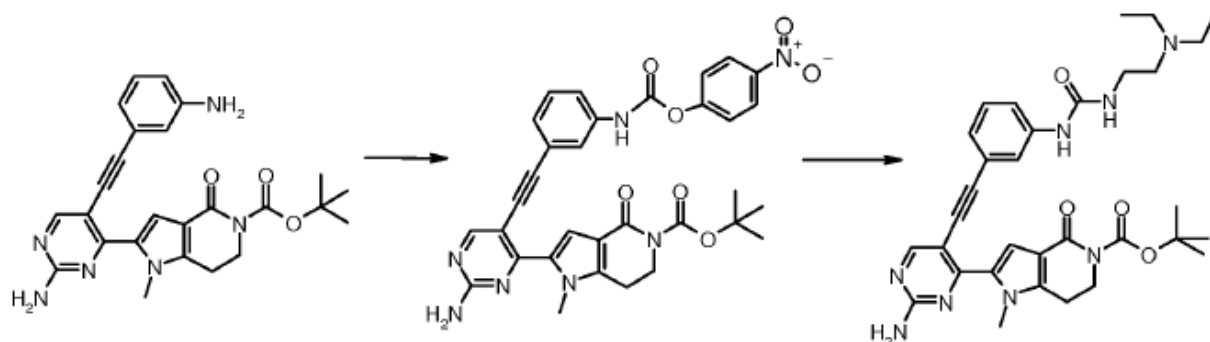
(ESI) *m/z* 755 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₂F₃N₈O₆ [(M + H)⁺] 775,3174; resultado 775,3189.

35 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{4-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 646 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₁F₃N₇O₄ [(M + H)⁺] 646,2384; resultado 646,2369.

Preparación 35

40 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(2-dietilaminoetil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico



Etapa 1. Éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-[3-(4-nitrofenoxicarbonilamino)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

El compuesto éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,52 g, 1,13 mmol) se suspendió en DCM (10 ml) y después se le añadieron piridina (0,91 ml, 11,34 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,46 g, 2,27 mmol) y se dejó en agitación. Después de 2,5 h, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto crudo se trató con un volumen reducido de DCM y Hex y el sólido resultante se filtró (0,61 g) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Etapa 2. Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(2-dietilaminoetil)ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

Una suspensión de éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-[3-(4-nitrofenoxicarbonilamino)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,11 g, 0,18 mmol) y *N,N*-dietiletilendiamina (0,04 ml, 0,27 mmol) en MeCN (5 ml) y DMSO (0,5 ml) se agitó a Ta durante 2 h, siguiendo la reacción por HPLC-EM y CCF 15 (DCM-MeOH 95:5). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se llevó sequedad al vacío. Después de la purificación por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 90:10 a 80:20), el producto se aisló como un sólido blanco (21,7 mg, 23 %).

RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,08$ Hz, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 2,42-2,49 (m, 6 H) 2,99 (t, $J = 6,35$ Hz, 2 H) 3,13 (c, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, $J = 6,16$ Hz, 2 H) 6,09 (t, $J = 5,49$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 7,20-7,27 (m, 1 H) 7,29-7,34 (m, 1 H) 7,46-7,50 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometil]ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

25 RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 2,27-2,47 (m, 10 H) 3,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 7,08-7,11 (m, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,30-7,36 (m, 1 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,48-7,51 (m, 2 H) 7,57-7,61 (m, 1 H) 7,63 (t, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 7,64-7,72 (m, 3 H) 8,49-8,50 (m, 1 H) 8,79-8,85 (m, 1 H) 9,16 (s, 1 H).

30 Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(4-*tert*-butoxicarbonilaminociclohexil)ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,48 (s. a., 9 H) 1,72-1,90 (m, 8 H) 2,99 (t, $J = 6,35$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,29$ Hz, 2 H) 6,06 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 6,69 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 6,98 (dt, $J = 7,63, 1,19$ Hz, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 7,23 (t, $J = 7,87$ Hz, 1 H) 7,29-7,34 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,54 (t, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

35 Éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 690 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución, cálculo para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_4$ [(M + H) $^+$] 690,3511; resultado 690,3532.

Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

40 (ESI) m/z 677 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_5$ [(M + H) $^+$] 677,3194; resultado 677,3198.

Éster *tert*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-(3-[3-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]ureido]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-

metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 690 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₄N₉O₄ [(M + H)⁺] 690,3511; resultado 690,3502.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

5 (ESI) m/z 677 [(M + H)⁺]. EM alta resolución, cálculo para C₃₇H₄₁N₈O₅ [(M + H)⁺] 677,3194; resultado 677,3189.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(3-trifluorometilbencil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 660 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₃F₃N₇O₄ [(M + H)⁺] 660,2541; resultado 660,2535.

10 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 654 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₇F₃N₉O₄S [(M + H)⁺] 654,1853; resultado 654,1860.

15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(2,4-dimetoxibencil)-3-(4-trifluorometilciclohexil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (isómero *cis*)

(ESI) m/z 802 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₂H₄₇F₃N₇O₆ [(M + H)⁺] 802,3534; resultado 802,3526.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(2,4-dimetoxibencil)-3-(4-trifluorometilciclohexil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (isómero *trans*)

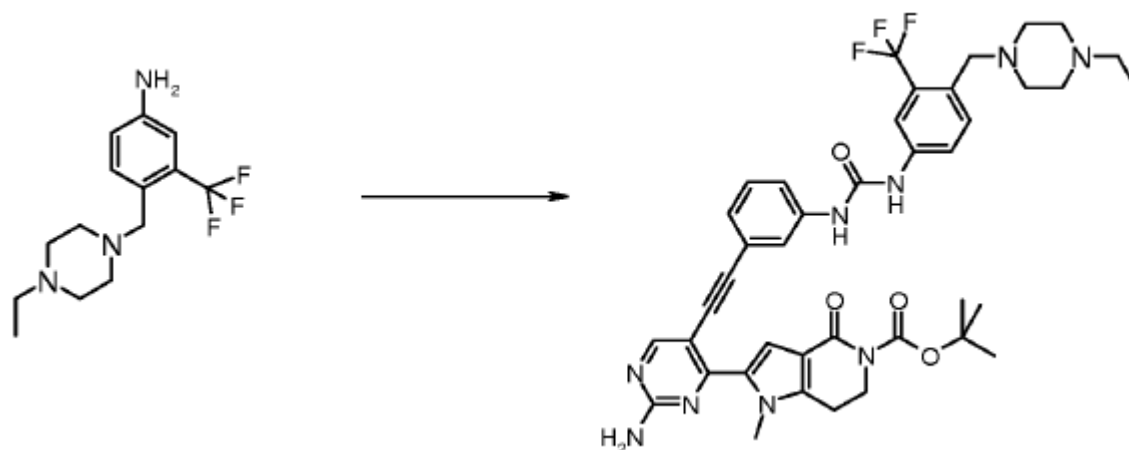
20 (ESI) m/z 802 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₁F₃N₇O₄ [(M + H)⁺] 802,3534; resultado 802,3540.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

25 (ESI) m/z 901 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₆H₅₆F₃N₁₀O₆ [(M + H)⁺] 901,4331; resultado 901,4312.

Presentación 36

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico



30 A una suspensión de trifosgeno (17,2 mg, 0,058 mmol) y Na₂CO₃ (37 mg, 0,348 mmol en DCM (2 ml), mantenida a 0 °C en atmósfera de argón, se le añadió 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina (50 mg, 0,174 mmol). La reacción se monitorizó por HPLC (siguiendo la formación de [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 4-etilpiperazin-1-carboxílico mediante el tratamiento de una muestra de la mezcla de reacción con *N*-etilpiperazina). Después de 1 h se añadió una disolución de 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (104 mg, 0,226 mmol) en DMA (1,5 ml) y la reacción se dejó en agitación

durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se llevó a sequedad al vacío. Mediante purificación por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 95:5) se obtuvo el producto como un sólido amarillo (70 mg, 52 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,23-2,45 (m, 10 H) 3,00 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,16 Hz, 2 H) 7,06 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 7,25-7,31 (m, 1 H) 7,43 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,56-7,65 (m, 2 H) 7,72 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H), 10,00 (s. a., 1 H), 10,19 (s. a., 1 H),

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

- 10 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 786 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₁H₄₇F₃N₉O₄ [(M + H)⁺] 786,3698; resultado 786,3711.

- 15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 758 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₃F₃N₉O₄ [(M + H)⁺] 758,3385; resultado 758,3398.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

- 20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,21 (s, 3 H) 2,41-2,47 (m, 4 H) 3,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,02-3,09 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 6,82-6,92 (m, 2 H) 7,05 (d, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,24-7,32 (m, 2 H) 7,34-7,42 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,62 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

- 25 (ESI) *m/z* 676 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₂N₉O₄ [(M + H)⁺] 676,3354; resultado 676,3341.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

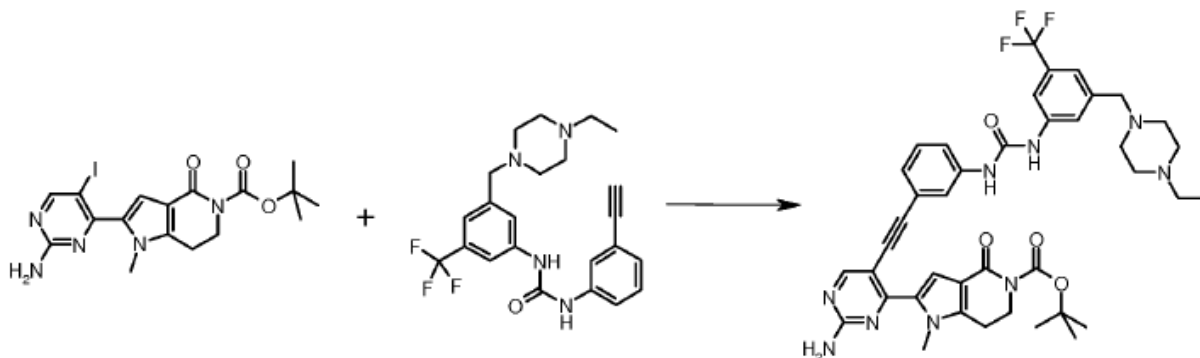
- 30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,22 (s, 3 H) 2,33-2,47 (m, 4 H) 2,77-2,85 (m, 4 H) 3,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,36-7,41 (m, 1 H) 7,44-7,53 (m, 3 H) 7,58 (dd, *J* = 8,61, 2,50 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,89 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-5-trifluorometilfenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

- 35 (ESI) *m/z* 786 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₃F₃N₉O₅ [(M + H)⁺] 786,3334; resultado 786,3356.

Preparación 37

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



A una disolución de 2-(2-amino-5-yodo-pirimidin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (25 mg, 0,054 mmol), 1-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]-3-(3-etinilfenil)urea (30 mg, 0,070 mmol) y CuI (0,5 mg, 0,003 mmol) en MeCN desgasificado (2,5 ml) se le añadieron TEA (0,075 ml, 0,54 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg, 0,003 mmol). La mezcla resultante se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez y después se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NH₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 95:5) para dar el producto del título (15 mg, 36 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 2,28-2,34 (m, 2 H) 2,39 (s. a., 8 H) 3,00 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 7,10 (dt, *J* = 7,60, 1,27 Hz, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,38-7,43 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(4-{3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]ureido}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 772 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₅F₃N₉O₄ [(M + H)⁺] 772,3541; resultado 772,3523.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil)pirimidin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

20 (ESI) *m/z* 632 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₂₉F₃N₇O₄ [(M + H)⁺] 632,2228; resultado 632,2236.

1-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}urea (comp. 41)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,31 (c, *J* = 7,02 Hz, 3 H) 2,33-2,46 (m, 6 H) 2,88 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,89-2,96 (m, 2 H) 3,42-3,47 (m, 3 H) 3,52 (s, 2 H) 3,80-3,93 (m, 3 H) 7,11 (d, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,48-7,55 (m, 2 H) 7,56 (dd, *J* = 8,52, 1,74 Hz, 1 H) 7,60-7,64 (m, 2 H) 7,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,46 (s. a., 1 H), 8,85 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 686 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₉F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 686,3174; resultado 686,3187.

30 1-{3-[2-Metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 42)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,74 (s. a., 3 H) 2,83-2,97 (m, 13 H) 3,42-3,48 (m, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,90 (s. a., 3 H) 7,08-7,14 (m, 2 H) 7,32 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,45-7,57 (m, 2 H) 7,58-7,67 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,50 (s. a., 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H).

35 (ESI) *m/z* 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 672,3009,

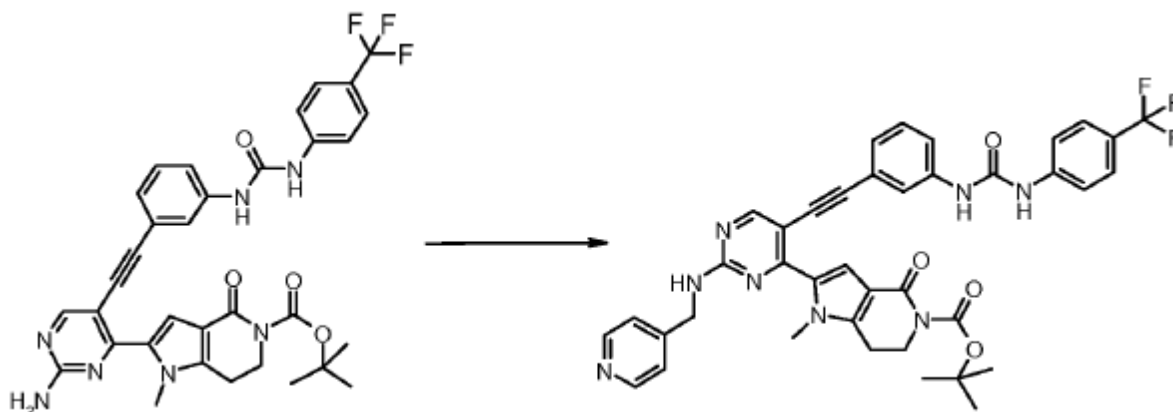
1-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[2-(2-hidroxietilamino)-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}urea (comp. 43)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,26-2,34 (m, 2 H) 2,34-2,46 (m, 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,39-3,47 (m, 4 H) 3,50-3,57 (m, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 4,72 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,05-7,16 (m, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,44-7,54 (m, 2 H) 7,56 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 7,60-7,67 (m, 2 H) 7,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,47 (s. a., 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 716 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 716,3279; resultado 716,3265,

45 Preparación 38

Éster *terc*-butílico de ácido 1-metil-4-oxo-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-5-{3-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il]-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico



Una suspensión de éster *tert*-butílico de ácido 2-(2-amino)-5-{3-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (80 mg, 0,124 mmol) en DMF seca (0,65 ml), piridin-4-carbaldehído (0,036 ml, 0,382 mmol) y TFA (0,062 ml, 0,805 mmol) se dejó en agitación a T_a durante 30 min.

5 Entonces se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (94 mg, 0,443 mmol) y la reacción se dejó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una disolución de agua/NaOH 1 N (1:1) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó además con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (EtOAc-MeOH 98:2) y se aisló como un sólido blanco (12,5 mg, 14 %).

10 RMN ^1H (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,87-3,09 (m, 2 H) 3,46 (s. a., 3 H) 3,84-4,06 (m, 2 H) 4,60 (d, $J = 6,35$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H) 7,28-7,34 (m, 3 H) 7,37-7,44 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,58-7,71 (m, 5 H) 8,31 (s. a., 1 H) 8,49 (d, $J = 5,86$ Hz, 2 H) 8,58 (s. a., 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

15 Éster *tert*-butílico de ácido 2-(2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilamino)-5-{3-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

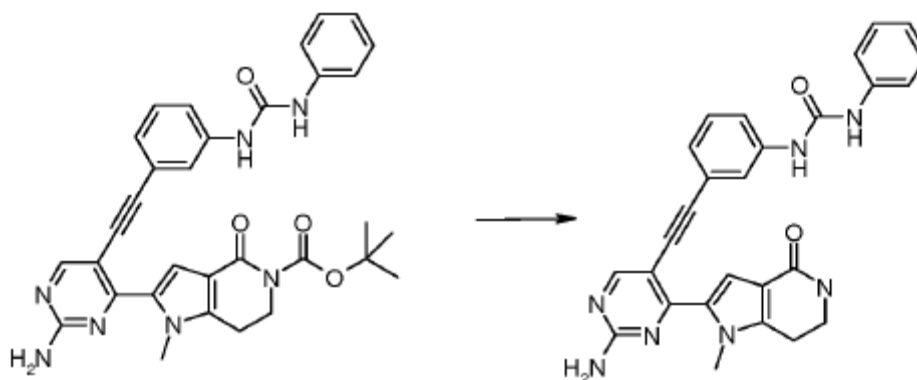
RMN ^1H (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,45 (s, 9 H) 1,35-1,48 (m, 2 H) 1,81-1,92 (m, 2 H) 2,87 (s. a., 2 H) 3,01 (t, $J = 6,35$ Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87-3,98 (m, 3 H) 4,02 (t, $J = 6,71$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J = 7,45$ Hz, 1 H) 7,33 (t, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,58-7,74 (m, 7 H) 8,52 (s. a., 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H).

20 Éster *tert*-butílico de ácido 2-(2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilamino)-5-{3-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,44 (s, 9 H) 1,36-1,47 (m, 2 H) 1,86 (d, $J = 11,47$ Hz, 2 H) 2,87 15 (s. a., 2 H) 3,00 (t, $J = 6,29$ Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87-3,98 (m, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,16$ Hz, 2 H) 7,11 (d, $J = 7,45$ Hz, 1 H) 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,50-7,76 (m, 5 H) 8,10 (d, $J = 2,08$ Hz, 1 H) 8,52 (s. a., 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-i)-pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-fenlurea (comp. 1)



El compuesto éster *terc*-butilico de ácido 2-{2-amino-5-[3-(3-fenilureido)feniletinil]pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (90 mg, 0,156 mmol) se suspendió en dioxano (3 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (3 ml). Después de 3 h, se eliminó el disolvente y el compuesto se trituró con Et₂O y se aisló por filtración como un sólido amarillo (78 mg, rendimiento cuantitativo).

5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,91 (t, *J* = 6,77 Hz, 2 H) 3,52 (m, 2 H, solapado por la señal del agua) 3,86 (s, 3 H) 6,94-7,00 (m, 1 H) 7,10 (dt, *J* = 7,57, 1,28 Hz, 1 H) 7,12 (s. a., 1 H) 7,24-7,34 (m, 3 H) 7,39-7,43 (m, 1 H) 7,45 (dd, *J* = 8,67, 1,10 Hz, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,64 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 478 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₅ClN₇O₂ [(M + H)⁺] 478,1986; resultado 478,1988.

10 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

Clorhidrato de 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-*p*-tolilurea (comp. 2)

15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,91 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,42-3,47 (m, 2 H, solapado por la señal del agua) 3,86 (s, 3 H) 7,05-7,12 (m, 3 H) 7,18 (s. a., 1 H) 7,28-7,31 (m, 1 H) 7,32-7,35 (m, 2 H) 7,40 (ddd, *J* = 8,21, 2,17, 0,98 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,64 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 492 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₇ClN₇O₂ [(M + H)⁺] 492,2143; resultado 492,2143.

20 Diclorhidrato de 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-dimetilaminofenil)urea (comp. 3)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,92 (t, *J* = 6,60 Hz, 2 H) 3,11 (s, 6 H) 3,39 (m, 2 H, solapado por la señal del agua) 3,86 (s, 3 H) 7,11 (d, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 7,16 (s. a., 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,40-7,45 (m, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,58 (s. a., 4 H) 7,64 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,32 (s. a., 1 H).

25 (ESI) *m/z* 521 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₃₁Cl₂N₈O₂ [(M + H)⁺] 521,2408; resultado 521,2405.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-piridin-3-ilurea (comp. 4)

30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,90, 2,56 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,08-7,13 (m, 2 H) 7,26-7,36 (m, 2 H) 7,41 (dd, *J* = 2,20, 0,98 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,61 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,90-7,97 (m, 1 H) 8,20 (dd, *J* = 4,70, 1,40 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,61 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,86-8,94 (m, 2 H).

(ESI) *m/z* 479 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₆H₂₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 479,1939; resultado 479,1931.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(2,6-dicloropiridin-4-il)urea (comp. 5)

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,90, 2,44 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,08 (s, 2 H) 7,11 (s. a., 1 H) 7,16 (dt, *J* = 7,60, 1,27 Hz, 1 H) 7,35 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,41-7,45 (m, 2 H) 7,56 (s, 2 H) 7,63 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 547 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₆H₂₁Cl₂N₈O₂ [(M + H)⁺] 547,1159; resultado 547,1159.

40 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)urea (comp. 6)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,84, 2,56 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,08-7,14 (m, 2 H) 7,27-7,35 (m, 2 H) 7,38-7,44 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,53 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,55-7,61 (m, 1 H) 7,63 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H).

45 (ESI) *m/z* 546 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₃F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 546,1860; resultado 546,1856.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]urea (comp. 7)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s. a., 3 H) 2,32-2,48 (m, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,37-3,48 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H) 7,02-7,13 (m, 4 H) 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,41-7,43 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,61 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,69-8,76 (m, 2 H).

(ESI) *m/z* 590 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₆N₉O₂ [(M + H)⁺] 590,2986; resultado 590,2986.

- 5 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 8)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,30 (c, *J* = 7,27 Hz, 2 H) 2,34-2,44 (m, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,09-7,13 (m, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,33, 1,19 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,56 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 7,60-7,66 (m, 2 H) 7,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 672,3018.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)urea (comp. 9)

- 15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,77, 2,56 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s. a., 2 H) 7,09-7,15 (m, 2 H) 7,32 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,56-7,72 (m, 3 H) 8,10 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 580 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₂ClF₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 580,1470; resultado 580,1448.

- 20 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]urea (comp. 10)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 2,26-2,45 (m, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,39 (s. a., 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,9, 2,4 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,04-7,13 (m, 4 H) 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,35-7,42 (m, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,61 (t, *J* = 1,7 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H).

- 25 (ESI) *m/z* 590 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₆N₉O₂ [(M + H)⁺] 590,2987; resultado 590,2985.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)urea (comp. 11)

- 30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (m, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H) 3,39 (s. a., 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 2 H) 3,52-3,59 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 7,03-7,12 (m, 4 H) 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H) 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,60 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 577 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₃N₈O₃ [(M + H)⁺] 577,2670; resultado 577,2661.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)urea (comp. 12)

- 35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,29-2,45 (m, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,31 (s, 2 H, solapado por la señal del agua) 3,45 (td, *J* = 6,8, 2,6 Hz, 2 H) 3,59 (s. a., 4 H) 3,85 (s, 3 H) 6,93 (s. a., 1 H) 7,01-7,14 (m, 4 H) 7,24 (s. a., 1 H) 7,27-7,36 (m, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,74 (s. a., 2 H).

(ESI) *m/z* 577 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₃N₈O₃ [(M + H)⁺] 577,2670; resultado 577,2670.

1-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-3-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-iletinil]fenil]urea (comp. 13)

- 40 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43-1,60 (m, 2 H) 1,84-1,98 (m, 2 H) 2,67-2,75 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,06-3,13 (m, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,77, 2,32 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89-4,02 (m, 1 H) 7,12 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 7,32 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,37 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 663 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₁ClF₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 663,2205; resultado 663,2217.

- 45 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(2-dietilaminoetil)urea (comp. 14)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 6 H) 2,41-2,49 (m, 6 H) 2,62-2,71 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,14 (c, *J* = 6,27 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,84, 2,44 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 6,07 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 7,00 (dt, *J* =

7,63, 1,25 Hz, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 7,10 (t, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,23 (t, $J = 7,93$ Hz, 1 H) 7,29-7,36 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,56 (t, $J = 1,77$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H).

(ESI) m/z 501 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₃₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 501,2721; resultado 501,2727.

- 5 1-(4-Aminociclohexil)-3-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]fenil}urea (isómero *trans*) (comp. 15)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16-1,48 (m, 4 H) 1,94 (s. a., 4 H) 2,89 (t, $J = 6,84$ Hz, 2 H) 2,98 (s. a., 1 H) 3,44 (td, $J = 6,77, 2,44$ Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,22 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H) 6,96-7,08 (m, 1 H) 7,10 (s. a., 1 H) 7,23 (t, $J = 7,87$ Hz, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 7,33 (dd, $J = 7,75, 1,65$ Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,52 (t, $J = 1,77$ Hz, 1 H) 7,75-7,92 (m, 2 H) 10 8,43 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H).

(ESI) m/z 499 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₃₁N₈O₂ [(M + H)⁺] 499,2565; resultado 499,2542.

1-{3-[2-Amino-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil)urea (comp. 16)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H) 3,37-3,43 (m, 2 H) 6,78 (s. a., 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,47-7,52 (m, 1 H) 7,59-7,66 (m, 3 H) 7,66-7,72 (m, 3 H) 8,43 (s, 1 H) 9,30 (s. a., 1 H) 9,51 (s. a., 1 H) 11,73 (s. a., 1 H).

(ESI) m/z 532 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₁F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 532,1704; resultado 532,1686.

- 20 1-(3-{4-(1-Metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]pirimidin-5-iletinil}fenil)-3-(4-trifluorometilfenil)urea (comp. 17)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,77-2,93 (m, 2 H) 3,38-3,53 (m, 2 H) 3,89 (s. a., 3 H) 4,61 (d, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 7,12 (d, $J = 7,81$ Hz, 2 H) 7,28-7,36 (m, 3 H) 7,39-7,45 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,59-7,69 (m, 6 H) 8,24 (s. a., 1 H) 8,49 (d, $J = 5,86$ Hz, 2 H) 8,54 (s. a., 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H).

- 25 (ESI) m/z 637 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₂₈F₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 637,2282; resultado 637,2276.

Clorhidrato de 1-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil)urea (comp. 18)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61-1,75 (m, 2 H) 1,96-2,09 (m, 2 H) 2,87-2,92 (m, 2 H) 2,93-3,01 (m, 2 H) 3,22-3,36 (m, 2 H, solapado por la señal del agua) 3,46 (td, $J = 6,84, 2,44$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,98-4,07 (m, 1 H) 30 7,08-7,17 (m, 2 H) 7,32 (t, $J = 7,87$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J = 8,67$ Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,59-7,71 (m, 5 H) 7,82 (s. a., 2 H) 8,52 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H).

(ESI) m/z 629 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₃ClF₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 629,2595; resultado 629,2582.

- 35 Clorhidrato de 1-(3-{2-amino-4-[1-(2-aminoetil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil}fenil)-3-(4-trifluorometilfenil)urea (comp. 19)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H) 3,21-3,25 (m, 2 H) 3,48 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H) 4,57-4,68 (m, 2 H) 7,13-7,17 (m, 1 H) 7,21-7,25 (m, 2 H) 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,40-7,46 (m, 1 H) 7,49 (m, 3 H) 7,56-7,71 (m, 4 H) 7,77 (s, 1 H) 7,97-8,19 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

- 40 (ESI) m/z 575 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₇ClF₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 575,2126; resultado 575,2125.

1-(3-{2-amino-4-[1-(2-aminoetil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il]-pirimidin-5-iletinil}fenil)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 20)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,7$ Hz, 3 H) 2,30 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H) 2,35-2,44 (m, 8 H) 2,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H) 3,43-3,48 (m, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 4,42-4,47 (m, 2 H) 7,09 (s, 2 H) 7,11 -7,14 (m, 1 H) 7,15 (s. a., 1 H) 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,40-7,44 (m, 1 H) 7,55-7,59 (m, 1 H) 7,60-7,64 (m, 3 H) 7,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 45 9,09 (s. a., 1 H) 9,27 (s. a., 1 H).

(ESI) m/z 701 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₄₀F₃N₁₀O₂ [(M + H)⁺] 701,3283; resultado 701,3276.

ES 2 755 772 T3

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(3-trifluorometilbencil)urea (comp. 21)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H) 6,81 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H) 6,99-7,06 (m, 3 H) 7,10 (m, 1 H) 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,37 (ddd, *J* = 8,2, 2,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,53-7,68 (m, 5 H) 8,43 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 560 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₅F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 560,2017; resultado 560,2015.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]urea (comp. 22)

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,27-2,36 (c, *J* = 7,6, 2 H) 2,36-2,46 (m, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,90, 2,56 Hz, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,09-7,13 (m, 2 H) 7,32 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,41-7,45 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,57-7,60 (m, 1 H) 7,61 (t, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,63-7,69 (m, 1 H) 7,71-7,73 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 15 672,3007.

Trifluoroacetato de 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)urea (comp. 23)

(ESI) *m/z* 554 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₄H₁₈F₃N₉O₂S [(M + H)⁺] 554,1329; resultado 554,1345.

20 Triclorhidrato de 1-(3-{2-amino-4-[1-(2-aminoetil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 24)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H) 2,27-2,34 (c, *J* = 7,45 Hz, 2 H) 2,35-2,44 (m, 8 H) 2,93 (t, *J* = 6,84 Hz, 3 H) 3,43-3,48 (m, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 4,42-4,47 (m, 2 H) 7,09 (s, 2 H) 7,12 (dt, *J* = 7,66, 1,24 Hz, 1 H) 7,15 (s. a., 1 H) 7,31 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,40-7,44 (m, 1 H) 7,55-7,59 (m, 1 H) 7,61 (s. a., 1 H) 7,63 (s, 1 H) 25 7,65 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H).

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil)tiourea (comp. 25)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,88 (t, *J* = 6,77 Hz, 2 H) 3,41-3,49 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,08 (s, 2 H) 7,11 (s. a., 1 H) 7,26 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,38 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,47-7,51 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,66-7,76 30 (m, 4 H) 8,45 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 562 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₃F₃N₇OS [(M + H)⁺] 562,1631; resultado 562,1636.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilciclohexil)urea (isómero *cis*) (comp. 26)

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,52 (m, 2 H) 1,53-1,63 (m, 2 H) 1,66-1,79 (m, 4 H) 2,26-2,34 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,8, 2,6 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,85-3,90 (m, 1 H) 6,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 7,01 (dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1 H) 7,05 (s, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 7,29-7,33 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,55 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 552 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₉F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 552,2330; resultado 40 552,2330.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilciclohexil)urea (isómero *trans*) (comp. 27)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15-1,28 (m, 2 H) 1,28-1,41 (m, 2 H) 1,83-2,02 (m, 4 H) 2,17-2,29 (m, 1 H) 2,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,38-3,42 (m, 1 H) 3,42-3,48 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 6,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 6,97-7,02 (m, 1 H) 45 7,04 (s, 2 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,29-7,34 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,52 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 552 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₉F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 552,2330; resultado 552,2317.

1-{4-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil)urea (comp. 28)

ES 2 755 772 T3

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,77, 2,32 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,01 (s, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H) 7,48-7,53 (m, 3 H) 7,60-7,70 (m, 4 H) 8,41 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 546 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₃F₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 546,1860; resultado 5 546,1839.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]urea (comp. 29)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 2,24-2,47 (m, 10 H) 2,90 (t, *J* = 6,71 Hz, 2 H) 3,41-3,48 (m, 2 H) 3,59 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,10-7,15 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,38-7,43 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,52-7,55 (m, 1 H) 7,62-7,65 (m, 2 H) 7,87-7,92 (m, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 672,2999.

15 1-{4-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 30)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s. a., 3 H) 2,32-2,67 (m, 10 H) 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,01 (s, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H) 7,48-7,53 (m, 3 H) 7,56-7,66 (m, 2 H) 7,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 20 672,2985.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-5-trifluorometilfenil]urea (comp. 31)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,25-2,47 (m, 6 H) 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,30 (m, 2 H solapado por la señal del agua) 3,44 (td, *J* = 6,80, 2,14 Hz, 2 H) 3,63 (s. a., 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,00-7,16 (m, 4 H) 7,28 (s, 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,63-7,68 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,09 (s. a., 1 H) 9,35 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 686 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₃N₉O₃ [(M + H)⁺] 686,2809; resultado 686,2796.

30 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea (comp. 32)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,39-2,47 (m, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,00-3,09 (m, 4 H) 3,45 (td, *J* = 6,84, 2,44 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,81-6,92 (m, 2 H) 7,04-7,13 (m, 4 H) 7,22-7,33 (m, 3 H) 7,37-7,41 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,45-8,47 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 576 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₄N₉O₂ [(M + H)⁺] 576,2830; resultado 576,2827.

35 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea (comp. 33)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,41-2,48 (m, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,77 Hz, 2 H) 3,06-3,14 (m, 4 H) 3,44 (td, *J* = 6,77, 2,44 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,57 (dd, *J* = 8,24, 1,77 Hz, 1 H) 6,77 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,02-7,13 (m, 5 H) 7,17 (s, 1 H) 7,29 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,35-7,40 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 576 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₄N₉O₂ [(M + H)⁺] 576,2830; resultado 576,2831.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 34)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,43 (s. a., 4 H) 2,78-2,84 (m, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,77, 2,20 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,00-7,14 (m, 4 H) 7,31 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,38-7,43 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,48-7,52 (m, 1 H) 7,56-7,60 (m, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,90 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 644 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₃N₉O₃ [(M + H)⁺] 644,2704; resultado 644,2726.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-fluorofenil)urea (comp. 35)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,77, 2,69 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,02-7,15 (m, 6 H) 7,30 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,38-7,42 (m, 1 H) 7,43-7,50 (m, 3 H) 7,60 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 496 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₃FN₇O₂ [(M + H)⁺] 496,1892; resultado 496,1907.

1-{5-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 36)

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 2,18-2,45 (m, 10 H) 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,9, 2,4 Hz, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,99-7,10 (m, 3 H) 7,13 (ddd, *J* = 8,5,4,8, 2,1 Hz, 1 H) 7,30 (dd, *J* = 11,1, 8,5 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,52 (m, *J* = 6,7 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 8,23 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,70 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 690 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₆F₄N₉O₂ [(M + H)⁺] 690,2923; resultado 690,2919.

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(3-fluorofenil)urea (comp. 37)

20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,84, 2,32 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,79 (td, *J* = 8,45, 2,50 Hz, 1 H) 7,06 (s, 2 H) 7,25-7,35 (m, 2 H) 7,39-7,42 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,46-7,53 (m, 1 H) 7,59-7,62 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 496 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₃FN₇O₂ [(M + H)⁺] 496,1892; resultado 496,1889

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 39)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68-1,92 (m, 2 H) 2,10-2,21 (m, 2 H) 2,77 (s. a., 6 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (m, 2 H, solapado por la señal del agua) 3,85 (s, 3 H) 7,05-7,19 (m, 4 H) 7,33 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,40-7,47 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,67-7,81 (m, 2 H) 8,05 (s. a., 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,12 (s. a., 1 H) 9,42 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 686 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₇F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 686,3174; resultado 686,3199.

30 1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 40)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 2,25-2,47 (m, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,09-7,13 (m, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,24, 1,28 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 8,33, 1,92 Hz, 1 H) 7,60-7,64 (m, 2 H) 7,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 658 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₅F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 658,2861; resultado 658,2868.

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 6-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 44)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s. a., 3 H) 2,34-2,67 (m, 10 H) 2,88 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,21 (t, *J* = 8,52 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,58 (s. a., 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,16 (t, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,03 (s, 2 H) 7,05-7,07 (m, 1 H) 7,08 (s. a., 1 H) 7,23 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 698 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₉F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 698,3174; resultado 698,3170.

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 45)

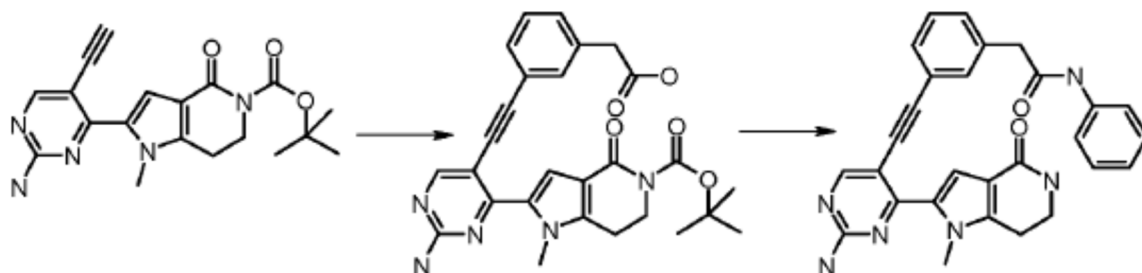
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,31 (c, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 2,38 (s. a., 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,19 (t, *J* = 8,52 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,17 (t, *J* = 8,70 Hz,

2 H) 7,00 (s, 2 H) 7,12 (s. a., 1 H) 7,27 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,83-7,85 (m, 1 H) 7,87 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

(ESI) m/z 698 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₉F₃N₉O₂ [(M + H)⁺] 698,3174; resultado 698,3185.

5 Ejemplo 4

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-fenilacetamida (comp. 79)



Etapa 1. Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-carboximetilfeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

A una suspensión éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (1,56 g, 4,25 mmol) en MeCN desgasificado (25 ml) se le añadieron CuI (10 % molar, 81 mg, 0,425 mmol), ácido 3-yodofenilacético (1,17 g, 4,25 mmol), TEA (5,92 ml, 42,48 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10 % molar, 0,30 g, 0,425 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez y se dejó en agitación a Ta durante 1 h. La reacción se detuvo con HCl 2 N (21,2 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar el producto del título como un sólido parduzco (1,62 g, 76 %).

(ESI) m/z 502 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₈N₅O₅ [(M + H)⁺] 502,2085; resultado 502,2074.

Etapa 2. 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-fenilacetamida (comp. 79)

Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-carboximetilfeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (70 mg, 0,14 mmol), TBTU (47 mg, 0,15 mmol), anilina (0,015 ml, 0,17 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,18 mmol) en DMA (4 ml) se dejó en agitación a Ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y finalmente se trató con HCl 4 M en dioxano durante 2 h. Después de eliminar el disolvente, el compuesto se purificó por HPLC preparativa usando una columna XTerra C18 (19 x 100 mm; 5 μm). La fase móvil A fue NH₃ al 0,05% / CH₃CN 95:5 y la fase móvil B fue MeCN. El gradiente fue del 10 al 90 % de B en 8 min, mantenido después durante 2 min antes del reequilibrio.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, $J = 6,90$ Hz, 2 H) 3,46 (td, $J = 6,87, 2,50$ Hz, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,01-7,05 (m, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,32-7,39 (m, 3 H) 7,51-7,54 (m, 2 H) 7,56-7,61 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

(ESI) m/z 477 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₅N₆O₂ [(M + H)⁺] 477,2034; resultado 477,2031.

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-bencilacetamida (comp. 80)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, $J = 6,84$ Hz, 2 H) 3,44 (td, $J = 6,80, 2,26$ Hz, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,27 (d, $J = 5,86$ Hz, 2 H) 7,06 (s, 2 H) 7,16 (s. a., 1 H) 7,18-7,24 (m, 4 H) 7,24-7,35 (m, 6 H) 7,47 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H).

(ESI) m/z 491 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₅N₆O₂ [(M + H)⁺] 491,2190; resultado 491,2193.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 81)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,90, 2,44 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,30-7,40 (m, 3 H) 7,50-7,54 (m, 2 H) 7,66 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H) 7,81 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₄F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 545,1908; resultado 545,1906.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 82)

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,28 (c, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 2,32-2,47 (m, 8 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,78, 2,56 Hz, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,19 (s. a., 1 H) 7,31-7,41 (m, 3 H) 7,51-7,55 (m, 2 H) 7,60 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3067.

15 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]acetamida (comp. 83)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49-1,64 (m, 2 H) 1,83-1,92 (m, 2 H) 2,08-2,14 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,54-2,63 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,80, 2,38 Hz, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,21-4,30 (m, 1 H) 6,83-6,90 (m, 2 H) 7,06 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,29-7,38 (m, 3 H) 7,43-7,49 (m, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H).

20 (ESI) *m/z* 590 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₆N₇O₃ [(M + H)⁺] 590,2874; resultado 590,2886.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-fluorobencil)acetamida (comp. 84)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,84 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,21 (d, *J* = 5,74 Hz, 2 H) 6,98-7,17 (m, 4 H) 7,17-7,27 (m, 3 H) 7,29 (d, *J* = 5,13 Hz, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,51 (t, *J* = 5,80 Hz, 1 H).

25 (ESI) *m/z* 509 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₆FN₆O₂ [(M + H)⁺] 509,2096; resultado 509,2091.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-isoquinolin-5-ilacetamida (comp. 85)

30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,88 (t, *J* = 6,84 Hz, 3 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,26 Hz, 3 H) 3,84-3,88 (m, 5 H) 7,07 (s, 2 H) 7,15-7,19 (m, 1 H) 7,30-7,45 (m, 4 H) 7,55 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,66 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,86-7,97 (m, 2 H) 8,00 (d, *J* = 7,45 Hz, 1 H) 8,43-8,45 (m, 1 H) 8,50 (d, *J* = 5,98 Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 528 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₆N₇O₂ [(M + H)⁺] 528,2143; resultado 528,2153.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(3-oxazol-5-ilfenil)acetamida (comp. 86)

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,43-3,49 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,84-3,87 (m, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,34-7,38 (m, 3 H) 7,40-7,43 (m, 2 H) 7,52-7,58 (m, 3 H) 7,61 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,43 (d, *J* = 2,93 Hz, 2 H) 10,32-10,36 (m, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 544 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₆N₇O₃ [(M + H)⁺] 544,2091; resultado 544,2101.

40 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(1*H*-indazol-5-il)acetamida (comp. 87)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (d, *J* = 7,08 Hz, 2 H) 3,46 (d, *J* = 6,47 Hz, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (s. a., 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,32-7,39 (m, 3 H) 7,40-7,51 (m, 2 H) 7,51-7,56 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H) 12,94 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 517 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₅N₈O₂ [(M + H)⁺] 517,2095; resultado 517,2096.

45 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(3-piridin-4-ilfenil)acetamida (comp. 88)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,96, 2,32 Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,36 (s, 3 H) 8,03 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,59-8,66 (m, 2 H) 10,36 (s, 1 H).

(ESI) m/z 554 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₂₈N₇O₂ [(M + H)⁺] 554,2299; resultado 554,2310.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-pirazol-1-ilfenil)acetamida (comp. 89)

5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,90, 2,32 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 6,49-6,52 (m, 1 H) 7,07 (s. a., 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,34-7,39 (m, 3 H) 7,51-7,66 (m, 2 H) 7,69 (m, 1 H) 7,70-7,78 (m, 4 H) 8,40 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

(ESI) m/z 543 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₇N₈O₂ [(M + H)⁺] 543,2252; resultado 543,2254.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-pirazol-1-ilmetilfenil)acetamida (comp. 90)

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,42 (td, *J* = 6,84, 2,69 Hz, 2 H) 3,59 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 5,24 (s, 2 H) 6,21 (t, *J* = 2,08 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 7,03 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,19-7,24 (m, 1 H) 7,26-7,34 (m, 3 H) 7,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

(ESI) m/z 557 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₂₉N₈O₂ [(M + H)⁺] 557,2408; resultado 557,2410.

15 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-piperidin-1-ilfenil)acetamida (comp. 91)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,67 (m, 6 H) 2,90 (t, *J* = 6,77 Hz, 2 H) 3,03-3,12 (m, 4 H) 3,46 (td, *J* = 6,80, 2,38 Hz, 2 H) 3,62 (s, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 6,60 (dd, *J* = 8,30, 2,07 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,05-7,13 (m, 3 H) 7,20-7,25 (m, 2 H) 7,30-7,39 (m, 4 H) 7,54 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H).

(ESI) m/z 560 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₄N₇O₂ [(M + H)⁺] 560,2769; resultado 560,2764.

20 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 92)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,93, 2,26 Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,32-7,42 (m, 4 H) 7,52-7,58 (m, 3 H) 7,78 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

25 (ESI) m/z 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₄F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 545,1908; resultado 545,1911.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (comp. 93)

30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66 (t, *J* = 3,23 Hz, 4 H) 2,54 (s. a., 2 H) 2,70 (s. a., 2 H) 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,50 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,89 (d, *J* = 7,08 Hz, 1 H) 7,03 (t, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,14-7,19 (m, 2 H) 7,36 (s, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H).

(ESI) m/z 531 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₁N₆O₂ [(M + H)⁺] 531,2503; resultado 531,2510.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(2-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 94)

35 (ESI) m/z 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₄F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 545,1908; resultado 545,192.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-naftalen-1-ilacetamida (comp. 95)

40 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,74, 2,50 Hz, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 3,86 (s, 4 H) 7,07 (s, 1 H) 7,18 (t, *J* = 2,62 Hz, 1 H) 7,31-7,49 (m, 1 H) 7,67 (d, *J* = 7,20 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 7,88-7,97 (m, 1 H) 8,01-8,09 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

(ESI) m/z 527 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₂₇N₆O₂ [(M + H)⁺] 527,2190; resultado 527,2190.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-benciloxifenil)acetamida (comp. 96)

45 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,84, 2,44 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 6,89-6,98 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,21 (t, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 7,26-7,46 (m, 1 H) 7,46-7,54 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H).

(ESI) m/z 583 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₁N₆O₃ [(M + H)⁺] 583,2452; resultado 583,2467.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-metilcinolin-5-il)acetamida (comp. 97)

(ESI) m/z 543 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₇N₆O₂ [(M + H)⁺] 543,2252; resultado 543,2253.

- 5 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-benciloxifenil)acetamida (comp. 98)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,80, 2,38 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 6,69 (dt, *J* = 9,28, 1,10 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,10-7,15 (m, 1 H) 7,16-7,21 (m, 1 H) 7,22 (t, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,28-7,46 (m, 9 H) 7,52 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

- 10 (ESI) m/z 583 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₁N₆O₃ [(M + H)⁺] 583,2452; resultado 583,2452.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-benzo[1,3]dioxol-5-ilacetamida (comp. 99)

- RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,90, 2,44 Hz, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 5,96 (s, 2 H) 6,83 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J* = 8,42, 2,08 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,29 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H).

(ESI) m/z 521 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₅N₆O₄ [(M + H)⁺] 521,1932; resultado 521,1923.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-indan-5-ilacetamida (comp. 100)

- RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,93-2,03 (m, 2 H) 2,74-2,84 (m, 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,50 Hz, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,11 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,28 (dd, *J* = 8,12, 1,77 Hz, 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,48-7,54 (m, 3 H) 8,43 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

(ESI) m/z 517 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₉N₆O₂ [(M + H)⁺] 517,2347; resultado 517,2346.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-fenoxifenil)acetamida (comp. 101)

- RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,46 (d, *J* = 2,44 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,91-7,00 (m, 4 H) 7,07 (s, 2 H) 7,08-7,12 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,30-7,40 (m, 5 H) 7,52 (s. a., 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,58-7,64 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

(ESI) m/z 569 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₂₉N₆O₃ [(M + H)⁺] 569,2296; resultado 569,2306.

- 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-benzotiazol-6-ilacetamida (comp. 102)

(ESI) m/z 534 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₄N₇O₂S [(M + H)⁺] 534,1707; resultado 534,1707.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)acetamida (comp. 103)

- RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,84, 2,44 Hz, 2 H) 3,59 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,15-4,22 (m, 4 H) 6,76 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J* = 8,79, 2,44 Hz, 1 H) 7,06 (s, 2 H) 7,21 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,27-7,38 (m, 3 H) 7,49 (d, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 7,52-7,54 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H).

(ESI) m/z 535 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₇N₆O₄ [(M + H)⁺] 535,2089; resultado 535,2090.

- 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)acetamida (comp. 104)

(ESI) m/z 524 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₃₀N₇O₃ [(M + H)⁺] 524,2405; resultado 524,2411.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)acetamida (comp. 105)

- RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (s, 10 H) 2,54 (s, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,05 (s, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,18 (s. a., 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,50-7,54 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H).

(ESI) m/z 537 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₃₃N₈O₂ [(M + H)⁺] 537,2721; resultado 537,2733.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-quinolin-3-ilacetamida (comp. 106)

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,34-7,41 (m, 3 H) 7,90 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,70 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H).

(ESI) m/z 528 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₆N₇O₂ [(M + H)⁺] 528,2143; resultado 528,2151.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)acetamida (comp. 107)

10 (ESI) m/z 495 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₇N₈O₂ [(M + H)⁺] 495,2252; resultado 495,2255.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-metilisotiazol-5-il)acetamida (comp. 108)

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,73, 2,29 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,73 (s, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 7,20 (s. a., 1 H) 7,31 (m, *J* = 4,40 Hz, 1 H) 7,34-7,41 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,51-7,53 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 12,02 (s, 1 H).

(ESI) m/z 498 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₆H₂₄N₇O₂S [(M + H)⁺] 498,1707; resultado 498,1705.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilacetamida (comp. 109)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,79 (m, 2 H) 1,80-1,90 (m, 2 H) 2,65-2,79 (m, 2 H) 2,87 (td, *J* = 6,87, 3,48 Hz, 2 H) 3,40-3,52 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,89-4,97 (m, 1 H) 7,02-7,14 (m, 8 H) 7,26-7,37 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,45 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 531 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₁N₆O₂ [(M + H)⁺] 531,2503; resultado 531,2511.

25 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilacetamida (comp. 110)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62-1,94 (m, 5 H) 2,64-2,80 (m, 2 H) 2,87 (td, *J* = 6,87, 3,48 Hz, 2 H) 3,40-3,45 (m, 2 H) 3,45-3,51 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,88-4,96 (m, 1 H) 7,02-7,16 (m, 8 H) 7,27-7,37 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,45 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 531 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₁N₆O₂ [(M + H)⁺] 531,2503; resultado 531,2515.

30 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-trifluorometilbencil)acetamida (comp. 111)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,36 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 7,07 (s, 2 H) 7,17 (s. a., 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,67 (t, *J* = 6,04 Hz, 1 H).

35 (ESI) m/z 559 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₆F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 559,2064; resultado 559,2065.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-trifluorometilbencil)acetamida (comp. 112)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,36 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 7,07 (s, 2 H) 7,17 (s. a., 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H) 7,43 (d, *J* = 7,88 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,66 (t, *J* = 5,95 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 559 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₆F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 559,2064; resultado 559,2064.

45 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-((S)-1-feniletil)acetamida (comp. 113)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (d, *J* = 6,96 Hz, 3 H) 2,88 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,41-3,50 (m, 5 H) 3,85 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,15-7,29 (m, 6 H) 7,31 (d, *J* = 5,13 Hz, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,53 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 505 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₉N₆O₂ [(M + H)⁺] 505,2347; resultado 505,2355.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-fluorobencil)acetamida (comp. 114)

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,29 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 6,95-7,09 (m, 5 H) 7,17 (s. a., 1 H) 7,25-7,38 (m, 4 H) 7,48 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,60 (t, *J* = 5,59 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 509 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₆FN₆O₂ [(M + H)⁺] 509,2096; resultado 509,2106.

10 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(2-fluorobencil)acetamida (comp. 115)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,84 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,41 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,28 (d, *J* = 5,49 Hz, 2 H) 7,04 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,53 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H).

15 (ESI) m/z 509 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₆FN₆O₂ [(M + H)⁺] 509,2096; resultado 509,2100.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-((R)-1-feniletil)acetamida (comp. 116)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (d, *J* = 6,96 Hz, 3 H) 2,88 (td, *J* = 6,82, 2,66 Hz, 2 H) 3,42-3,49 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,84-4,92 (m, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,16-7,33 (m, 8 H) 7,46 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 505 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₉N₆O₂ [(M + H)⁺] 505,2347; resultado 505,2350.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(2-trifluorometilbencil)acetamida (comp. 117)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,84 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,43 (td, *J* = 6,82, 2,66 Hz, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,45 (s. a., 2 H) 7,07 (s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,27-7,37 (m, 3 H) 7,41-7,47 (m, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,69 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,63 (t, *J* = 5,86 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 559 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₆F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 559,2064; resultado 559,2068.

30 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-((S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-etil)acetamida (comp. 118)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56-1,67 (m, 5 H) 2,33-2,45 (m, 5 H) 2,77 (dd, *J* = 12,18, 9,80 Hz, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,40-3,55 (m, 5 H) 3,85 (s, 3 H) 4,90 (td, *J* = 8,75, 5,40 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,16-7,24 (m, 2 H) 7,25-7,34 (m, 8 H) 7,49 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,53 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

(ESI) m/z 574 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₆N₇O₂ [(M + H)⁺] 574,2925; resultado 574,2935.

35 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-((S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil)acetamida (comp. 119)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22-2,44 (m, 5 H) 2,58-2,64 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,36-3,52 (m, 8 H) 3,55 (d, *J* = 13,55 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,99 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,18-7,24 (m, 2 H) 7,27-7,34 (m, 7 H) 7,54 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H).

40 (ESI) m/z 590 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₆N₇O₃ [(M + H)⁺] 590,2874; resultado 590,2881.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-cloro-4-fluorofenil)acetamida (comp. 130)

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,30-7,38 (m, 5 H) 7,46-7,50 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 6,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

(ESI) m/z 529 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₃ClFN₆O₂ [(M + H)⁺] 529,1550; resultado 529,1541.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)acetamida (comp. 131)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35-2,38 (m, 3 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,91, 2,47 Hz, 2 H) 3,65-3,70 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,30-7,40 (m, 4 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,70 (dd, *J* = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 559 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₆F₃N₆O₂ [(M + H)⁺] 559,2064; resultado 559,2076.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-clorofenil)acetamida (comp. 132)

10 (ESI) *m/z* 511 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₄ClN₆O₂ [(M + H)⁺] 511,1644; resultado 511,1644

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (comp. 133)

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H) 2,82 (dt, *J* = 13,74, 6,87 Hz, 1 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,91, 2,47 Hz, 2 H) 3,59-3,64 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,11 -7,17 (m, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,30-7,37 (m, 3 H) 7,46-7,50 (m, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 519 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₃₁N₆O₂ [(M + H)⁺] 519,2503; resultado 519,2513.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-cloro-3-metilfenil)acetamida (comp. 134)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s, 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,28-7,38 (m, 5 H) 7,44 (dd, *J* = 8,61, 2,38 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,58 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 525 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₆ClN₆O₂ [(M + H)⁺] 525,1801; resultado 525,1809.

25 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (comp. 135)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (s, 9 H) 2,90 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,79 Hz, 3 H) 7,31-7,37 (m, 4 H) 7,47-7,52 (m, 4 H) 7,53 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

30 (ESI) *m/z* 533 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₂N₆O₂ [(M + H)⁺] 533,2660; resultado 533,2659,

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-feniltiazol-2-il)acetamida (comp. 136)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,43 (td, *J* = 6,82, 2,29 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,04 (s, 2 H) 7,12 (s. a., 1 H) 7,24-7,36 (m, 5 H) 7,40 (t, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 7,45-7,51 (m, 3 H) 7,58 (s, 1 H) 7,87 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 12,46 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 560 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₆N₇O₂S [(M + H)⁺] 560,1863; resultado 560,1868.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(3-cloro-4-metilfenil)acetamida (comp. 137)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,26 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,31-7,39 (m, 5 H) 7,50-7,54 (m, 2 H) 7,78 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 525 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₆ClN₆O₂ [(M + H)⁺] 525,1801; resultado 525,1796.

45 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 138)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,28 (c, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 2,32-2,47 (m, 6 H) 2,46 (s. a., 0 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H)

7,21 (s, 1 H) 7,30-7,40 (m, 4 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,60 (dd, $J = 8,61, 2,56$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

(ESI) m/z 637 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₈ClN₈O₂ [(M + H)⁺] 637,2801; resultado 637,2800.

- 5 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(6-cloropiridin-3-il)acetamida (comp. 139)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,42-3,46 (m, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,05 (s, 2 H) 7,18 (s. a., 1 H) 7,26-7,37 (m, 3 H) 7,43 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 8,06 (dd, $J = 8,79, 2,75$ Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,58 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 10,52 (s. a., 1 H).

- 10 (ESI) m/z 512 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₃ClN₇O₂ [(M + H)⁺] 512,1597; resultado 512,1594.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-piridin-3-ilacetamida (comp. 140)

- RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,46 (td, $J = 6,87, 2,56$ Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,29-7,41 (m, 4 H) 7,51-7,54 (m, 2 H) 8,02-8,06 (m, 1 H) 8,25 (dd, $J = 4,67, 1,37$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

(ESI) m/z 478 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₄N₇O₂ [(M + H)⁺] 478,1986; resultado 478,1985.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 141)

- 20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,46 (td, $J = 6,82, 2,47$ Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,29-7,40 (m, 4 H) 7,50-7,53 (m, 2 H) 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J = 8,61, 2,38$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,64 (s. a., 1 H).

(ESI) m/z 579 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₃ClF₃N₇O₂ [(M + H)⁺] 579,1518; resultado 579,1526.

- 25 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3,4-dimetoxifenil)acetamida (comp. 142)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, $J = 6,78$ Hz, 2 H) 3,46 (td, $J = 6,91, 2,47$ Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,70 (d, 6 H) 3,86 (s, 3 H) 6,87 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,09 (dd, $J = 8,61, 2,38$ Hz, 1 H) 7,23 (s. a., 1 H) 7,30 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,32-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s. a., 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H).

- 30 (ESI) m/z 537 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₉N₆O₄ [(M + H)⁺] 537,2245; resultado 537,2258.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida (comp. 143)

(ESI) m/z 523 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₇N₆O₄ [(M + H)⁺] 523,2089; resultado 523,2084.

- 35 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3,4-diclorofenil)acetamida (comp. 144)

(ESI) m/z 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₃Cl₂N₆O₂ [(M + H)⁺] 545,1254; resultado 545,1262.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamida (comp. 145)

- 40 (ESI) m/z 527 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₄ClN₆O₃ [(M + H)⁺] 527,1593; resultado 527,1595.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida (comp. 146)

(ESI) m/z 508 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₆N₇O₃ [(M + H)⁺] 508,2092; resultado 508,2095.

- 45 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)acetamida (comp. 147)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82-0,94 (m, 2 H) 1,01-1,08 (m, 2 H) 2,22-2,32 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,91, 2,47 Hz, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,12 (s. a., 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 525 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₅N₈O₂S [(M + H)⁺] 525,1816; resultado 525,1831.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-piridin-4-ilacetamida (comp. 151)

(ESI) *m/z* 478 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₄N₇O₂ [(M + H)⁺] 478,1986; resultado 478,1987.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(3-clorofenil)acetamida (comp. 152)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,09-7,11 (m, 1 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,28-7,39 (m, 4 H) 7,44-7,47 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,80 (t, *J* = 1,92 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 511 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₄ClN₆O₂ [(M + H)⁺] 511,1644; resultado 511,1642.

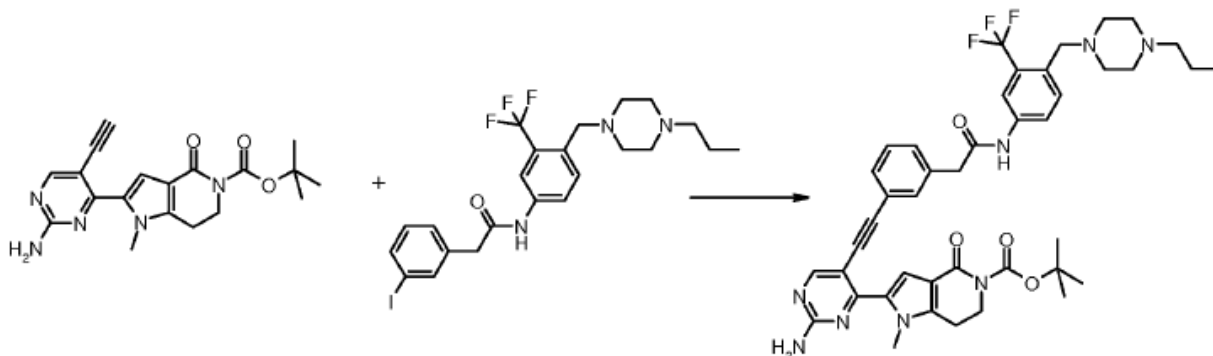
2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 169)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,23-2,46 (m, 10 H) 2,90 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,44-3,50 (m, 4 H) 3,65 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,30-7,38 (m, 4 H) 7,43 (dd, *J* = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,79 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 637 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₈ClN₈O₂ [(M + H)⁺] 637,2801; resultado 637,2799.

Preparación 39

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]carbamoyl)metil]feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico



Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (0,10 g, 0,27 mmol), 2-(3-yodofenil)-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (0,14 g, 0,26 mmol), CuI (10 % molar, 5 mg, 0,026 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 % molar, 18 mg, 0,026 mmol) y TEA (0,35 ml, 2,60 mmol) en DMF (3 ml) se desgasificó con argón y se agitó a Ta durante 4 h. La reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH-NH₃ 90:10:0,4). El producto del título (0,10 g, 49 %) se obtuvo como un sólido amarillento.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 1,37-1,43 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 2,20 (t, *J* = 7,05 Hz, 2 H) 2,27-2,42 (m, 8 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,24-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,74-7,80 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5 ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 4 H) 1,44 (s, 11 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,40 (m, 4 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8 ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,29 (c, *J* = 7,27 Hz, 3 H) 2,31-2,39 (m, 5 H) 2,42 (s, 3 H) 3,03 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,39-3,43 (m, 3 H) 3,52 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99-4,06 (m, 2 H) 7,34-7,48 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-fluorofenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,19-2,43 (m, 11 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,23-7,30 (m, 2 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,46 (s, 1 H) 7,54 (dd, *J* = 12,36, 1,56 Hz, 1 H) 7,55-7,57 (m, 1 H) 7,70-7,77 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,19 (s. a., 6 H) 2,41 (s. a., 2 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,30-7,41 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H) 7,78 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 8,24 (t, *J* = 5,40 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(4-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 1,45 (s, 10 H) 2,18-2,47 (m, 10 H) 2,98 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,99 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,11 (s, 2 H) 7,36 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 7,41-7,45 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[2-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

30 (ESI) *m/z* 771 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₁H₄₆F₃N₈O₄⁺ [(M + H)⁺] 771,8424; resultado 771,8422.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

35 (ESI) *m/z* 752 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₄ClN₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 752,2730; resultado 752,2731.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-4-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 785 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₁H₄₄F₃N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 785,8259; resultado 785,8261.

40 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,71 (q, *J* = 5,82 Hz, 2 H) 2,27 (s. a., 3 H) 2,53-2,67 (m, 8 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,67 (d, *J* = 7,88 Hz, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,26-7,41 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,61, 1,65 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-((S)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43-1,46 (m, 9 H) 1,61 (dd, *J* = 12,64, 8,24 Hz, 1 H) 1,84 (dd, *J* = 13,28, 5,04 Hz, 1 H) 2,05-2,11 (m, 6 H) 2,29-2,34 (m, 1 H) 2,43-2,48 (m, 1 H) 2,53-2,58 (m, 1 H) 2,59-2,64 (m, 1 H) 2,73 (d, *J* = 0,55 Hz, 1 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,54-3,70 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-

50

7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,63 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J = 8,52, 1,74$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 2,25-2,44 (m, 6 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,33-3,64 (m, 4 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,34 (m, 2 H) 7,35-7,40 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[3-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,46-0,58 (m, 2 H) 0,84-0,94 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 2,10-2,18 (m, 4 H) 2,21-2,48 (m, 7 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,08-7,18 (m, 4 H) 7,29-7,39 (m, 4 H) 7,46 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-((*R*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43-1,47 (m, 10 H) 1,56-1,68 (m, 1 H) 1,77-1,88 (m, 1 H) 2,07 (s, 6H) 2,32 (d, $J = 7,51$ Hz, 1 H) 2,46 (d, $J = 5,68$ Hz, 1 H) 2,52-2,59 (m, 1 H) 2,60-2,64 (m, 1 H) 2,73 (s, 1 H) 3,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,56-3,67 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,32-7,41 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,63 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J = 8,52, 1,56$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

20 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (d, $J = 5,49$ Hz, 6 H) 2,27-2,47 (m, 8 H) 2,56-2,64 (m, 1 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,51 (s. a., 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,11-7,15 (m, 2 H) 7,32-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,61-7,69 (m, 1 H) 7,77 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H)

25 10,42 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[[4-(4-piperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 10 H) 1,46-1,54 (m, 4 H) 2,31 (s. a., 4 H) 3,00 (t, $J = 6,41$ Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,29-7,39 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H)

30 7,66 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,76 (dd, $J = 8,70, 1,56$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[[4-(4-morfolin-4-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 10 H) 2,35 (s. a., 4 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,57 (t, $J = 4,40$ Hz, 4 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,32-7,39 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J = 8,61, 1,83$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

35 (s, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J = 8,61, 1,83$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 757 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4^+$ [(M + H) $^+$] 757,8158; resultado 40 757,8154.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(3-pirrolidin-1-il-azetidín-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,60-1,71 (m, 4 H) 2,34 (s. a., 4 H) 2,91 (t, $J = 6,59$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,03 (m, $J = 6,23$ Hz, 1 H) 3,33-3,37 (m, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,30-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54-7,62 (m, 2 H) 7,76 (dd, $J = 8,70, 1,56$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

45 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,45 (s, 10 H) 2,13-2,45 (m, 2 H) 2,32 (c, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 3,00 (t, $J = 6,41$ Hz, 2 H) 3,02-3,13 (m, 2 H) 3,52-3,65 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2

50 3 H) 3,00 (t, $J = 6,41$ Hz, 2 H) 3,02-3,13 (m, 2 H) 3,52-3,65 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2

H) 7,13 (s, 2 H) 7,26 (s. a., 1 H) 7,32-7,41 (m, 5 H) 7,48 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,84 (dd, $J = 8,33, 1,56$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[[4-[[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41-1,45 (m, 8 H) 1,51 (d, $J = 9,34$ Hz, 2 H) 1,67 (d, $J = 11,54$ Hz, 2 H) 1,75-1,96 (m, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,15 (s. a., 3 H) 2,34 (s. a., 1 H) 2,81 (s. a., 2 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,41$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,68 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 7,76 (dd, $J = 8,43, 1,65$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

10 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (d, $J = 8,97$ Hz, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,70 (d, $J = 11,72$ Hz, 2 H) 1,95 (t, $J = 10,81$ Hz, 2 H) 1,99-2,24 (m, 7 H) 2,78 (d, $J = 11,17$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,30-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,75-7,79 (m, 1 H) 8,03 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 782 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₆BrN₈O₄⁺ [(M + H)⁺] 782,7405; resultado 782,7408.

20 Éster *terc*-butílico de ácido 2-{5-[3-((4-[4-(2-acetoxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenilcarbamoil)metil]feniletinil]-2-aminopirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,99 (s, 3 H) 2,28-2,48 (m, 8 H) 3,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 4,08 (t, $J = 5,86$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,29-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J = 8,70, 1,74$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

25 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,05 (s. a., 2 H) 0,44 (d, $J = 4,21$ Hz, 2 H) 0,80 (s. a., 1 H) 1,44 (s, 9 H) 2,16 (s. a., 2 H) 2,19-2,47 (m, 9 H) 3,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,53 (s. a., 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,98-4,03 (m, 2 H) 7,12-7,14 (m, 2 H) 7,30-7,39 (m, 4 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,62-7,67 (m, 1 H) 7,77 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,63 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H) 1,80-1,91 (m, 2 H) 2,14 (s. a., 3 H) 2,20 (s. a., 2 H) 2,97 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,98 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 4,50 (s. a., 1 H) 7,10 (s, 2 H) 7,22 (d, $J = 9,16$ Hz, 1 H) 7,28-7,38 (m, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,69 (dd, $J = 8,97, 2,38$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (t, $J = 7,23$ Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,26-2,49 (m, 9 H) 2,81 (t, $J = 4,40$ Hz, 4 H) 3,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,46 (s, 1 H) 7,50-7,53 (m, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,77 (dd, $J = 8,70, 2,11$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,34-10,38 (m, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

45 (ESI) m/z 813 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₃H₄₈F₃N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 813,8791; resultado 813,8788.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-[[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

50 (ESI) m/z 839 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₅H₅₀F₃N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 839,9164; resultado 839,9167.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil carbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 841 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₅H₅₂F₃N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 841,9322; resultado 841,9319.

5 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,47-1,52 (m, 2 H) 1,86 (d, *J* = 11,54 Hz, 3 H) 2,06 (d, *J* = 10,26 Hz, 3 H) 2,16 (s, 4 H) 2,65 (s. a., 2 H) 3,00 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,36 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,25-7,39 (m, 4 H) 7,46 (s, 1 H) 7,51-7,58 (m, 2 H) 7,78 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29-1,39 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,62 (d, *J* = 12,45 Hz, 2 H) 1,78 (s. a., 2 H) 2,10 (s, 3 H) 2,62-2,79 (m, 3 H) 3,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,49-7,52 (m, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,88, 2,11 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-[[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 841 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₅H₅₂F₃N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 841,9322; resultado 841,9315.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[3-trifluorometil-4-((2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8 ppm 0,83 (d, *J* = 6,23 Hz, 3 H) 0,99 (d, *J* = 6,04 Hz, 3 H) 1,43 (s. a., 9 H) 1,75 (t, *J* = 10,71 Hz, 1 H) 1,89 (d, *J* = 10,44 Hz, 3 H) 2,11 (s. a., 4 H) 2,31-2,44 (m, 3 H) 2,66 (d, *J* = 10,44 Hz, 1 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,09 (d, *J* = 14,65 Hz, 1 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,99-4,02 (m, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,40 (m, 4 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,69-7,72 (m, 1 H) 7,75-7,77 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[3-trifluorometil-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

30 (ESI) m/z 785 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₂H₄₈F₃N₈O₄⁺ [(M + H)⁺] 785,8690; resultado 785,8688.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,43-1,46 (m, 9 H) 2,31 (t, *J* = 4,85 Hz, 5 H) 3,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,32-7,40 (m, 4 H) 7,47 (s, 1 H) 7,53-7,55 (m, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,60-7,65 (m, 2 H) 7,66 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,51-2,55 (m, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 3,00 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,13 (s. a., 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,79 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(3-(*terc*-butildimetilsilanilo)oxi)piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenil carbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 873 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₆H₅₇F₃N₇O₅Si⁺ [(M + H)⁺] 873,0614; resultado 873,0611.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-ciclopropilcarbamoilmetilfeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

50 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,36-0,41 (m, 2 H) 0,57-0,61 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 2,60-2,63 (m, 1 H) 3,00 (t, *J*

= 6,32 Hz, 2 H) 3,34-3,36 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,24 (d, $J = 6,96$ Hz, 1 H) 7,29-7,35 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,09 (d, $J = 3,85$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 10 H) 2,23 (s, 4 H) 2,55-2,64 (m, 3 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,06 (s, 2 H) 3,18 (t, $J = 5,31$ Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,24 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,31-7,40 (m, 4 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,75-7,79 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,11 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

- 10 Éster *terc*-butílico de ácido 2-{2-amino-5-[3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,03 (s, 6 H) 1,39-1,48 (m, 11 H) 1,68 (s. a., 2 H) 2,14 (t, $J = 8,70$ Hz, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,72 (s. a., 1 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,52-7,58 (m, 2 H) 7,66 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J = 8,97$ Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

- 15 2-(2-Amino-5-[[3-(2-[[4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil](metil)amino]metil]-3-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil]fenil]etinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0,01-0,01 (m, 7 H) 0,83 (s, 10 H) 1,44 (s, 9 H) 2,19 (s, 4 H) 3,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,65-3,72 (m, 5 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,11-7,14 (m, 2 H) 7,27-7,40 (m, 4 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 2 H) 7,59-7,64 (m, 1 H) 7,69-7,74 (m, 1 H) 7,74-7,78 (m, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

- 20 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(2-fluoro-5-{[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 831 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_5^+$ [(M + H) $^+$] 831,8696; resultado 831,8690.

- 25 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil)pirimidin-4-il]-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 885 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6^+$ [(M + H) $^+$] 885,9848; resultado 885,9845.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[[4-[[2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]metilamino]metil]-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 30 (ESI) m/z 802 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_6^+$ [(M + H) $^+$] 802,8531; resultado 802,8532.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-{[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 35 (ESI) m/z 827 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5^+$ [(M + H) $^+$] 827,9057; resultado 827,9060.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-{[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 40 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,06 (s. a., 2 H) 0,44 (d, $J = 6,59$ Hz, 2 H) 0,80 (s. a., 1 H) 2,06-2,24 (m, 2 H) 2,26-2,48 (m, 9 H) 2,93 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,48 (td, $J = 6,73, 2,29$ Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,29 (s. a., 1 H) 7,40-7,48 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,78 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-{[4-((*S*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil}feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 45 (ESI) m/z 827 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5^+$ [(M + H) $^+$] 827,9057; resultado 827,9054.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-2-metilfeniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 2,30 (c, $J = 7,14$ Hz, 2 H) 2,48 (s. a., 3 H) 2,99 (t, $J = 6,31$ Hz, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,96-4,00 (m, 2 H) 7,23 (s, 2 H) 7,48 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 7,55 (s,

1 H) 7,70 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H) 7,86 (dd, $J = 7,96, 1,65$ Hz, 1 H) 8,00-8,06 (m, 2 H) 8,21 (d, $J = 1,92$ Hz, 1 H) 8,50-8,61 (m, 2 H) 10,52 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-acetilamino-5-(3-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,19 (s, 5 H) 2,22-2,47 (m, 7 H) 3,03 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,02 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 7,55 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,74-7,79 (m, 2 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

10 (ESI) m/z 738 [(M + H) $^+$]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ClN}_8\text{O}_4^+$ [(M + H) $^+$] 738,2895; resultado 738,2898.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[[5-bromopiridin-3-ilcarbamoil]metil]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,00 (t, $J = 7 = 6,32$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,02 (q, $J = 6,87$ Hz, 4 H) 7,13 (s, 2 H) 7,32-7,40 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 8,36-8,39 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,66 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-iletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,45 (s, 10 H) 2,29-2,32 (m, 2 H) 2,33-2,48 (m, 7 H) 2,99 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,21 (t, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 3,54 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 3,97-4,01 (m, 2 H) 4,17 (t, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,04 (dd, $J = 7,60, 1,37$ Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,24 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J = 8,42, 1,83$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J = 0,92$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 8,47-8,51 (m, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-iletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02-1,17 (m, 3 H) 1,44-1,50 (m, 10 H) 2,99 (t, $J = 6,33$ Hz, 2 H) 3,20 (t, $J = 8,39$ Hz, 2 H) 3,58 (s. a., 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, $J = 6,33$ Hz, 2 H) 4,17 (t, $J = 8,77$ Hz, 2 H) 7,09 (s, 2 H) 7,23-7,29 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,69$ Hz, 1 H) 7,83-7,90 (m, 2 H) 7,99 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

30 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-(acetilmetilamino)-5-{1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-iletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,31 (c, $J = 7,14$ Hz, 2 H) 2,38 (s. a., 8 H) 2,41 (s, 3 H) 3,03 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,24 (t, $J = 8,61$ Hz, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,02 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 4,18 (t, $J = 8,70$ Hz, 2 H) 7,11-7,14 (m, 1 H) 7,29 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,81-7,88 (m, 1 H) 7,98 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H).

35 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-(acetilmetilamino)-5-{1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-iletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

40 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J = 7$ Hz, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 2,31 (c, $J = 7,02$ Hz, 2 H) 2,38 (s. a., 8 H) 2,41 (s, 4 H) 3,03 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,22 (t, $J = 8,52$ Hz, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,03 (t, $J = 6,41$ Hz, 2 H) 4,19 (t, $J = 8,61$ Hz, 2 H) 7,36 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,85 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-acetilamino-5-(3-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

45 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,19 (s, 5 H) 2,22-2,47 (m, 7 H) 3,03 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,02 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 7,55 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,74-7,79 (m, 2 H) 8,03 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilisopropilamino)-5-(3-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

50 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (d, $J = 6,96$ Hz, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 1,99 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,16-2,46 (m, 8 H) 3,03 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,03 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 4,73-4,80 (m, 1 H) 7,40-7,51 (m, 3 H) 7,58 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,75-7,79 (m, 2 H) 8,04 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(5-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]-2-fluorofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s. a., 3 H) 1,44 (s, 10 H) 2,26-2,47 (m, 3 H) 2,42 (s, 4 H) 3,03 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,53 (s. a., 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,33 (t, *J* = 8,88 Hz, 1 H) 7,43-7,48 (m, 1 H) 7,60 (dd, *J* = 6,69, 1,92 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-[2-(acetiletilamino)-5-(2-fluoro-5-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

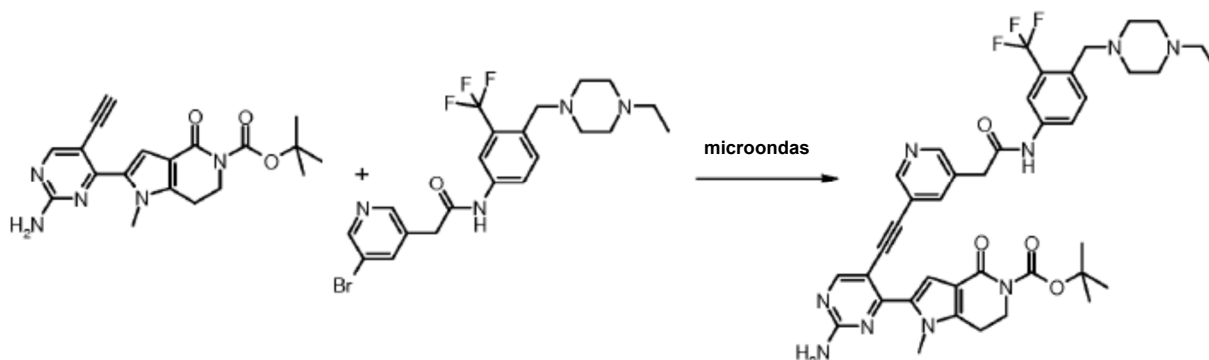
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (t, *J* = 7,05 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 2,14 (s, 3 H) 2,36-2,38 (m, 4 H) 3,03 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,98-4,07 (m, 4 H) 7,33 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,43-7,48 (m, 1 H) 7,59 (dd, *J* = 6,78, 2,20 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-(acetilmetilamino)-5-{2-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,44 (m, 9 H) 2,16 (s, 3 H) 2,26-2,42 (m, 7 H) 2,43 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,03 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 7,99, 1,89 Hz, 1 H) 8,04 (dd, *J* = 8,42, 2,08 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

Preparación 40

Éster *terc*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(5-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]piridin-3-iletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico



Una disolución de éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-(amino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico) (0,05 g, 0,14 mmol), 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (0,05 g, 0,10 mmol), CuI (10 % molar, 3 mg, 0,014 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 % molar, 10 mg, 0,014 mmol) y TEA (0,19 ml, 1,40 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó con argón y se calentó a 60 °C en un aparato de microondas durante 1 h. La reacción se enfrió a Ta, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH-NH₃ 90:10:0,5). El producto del título (0,02 g, 26 %) se obtuvo como in sólido amarillento.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 1,41-1,47 (m, 9 H) 2,11-2,46 (m, 10 H) 2,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,20 (s, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,52, 1,74 Hz, 1 H) 7,83 (t, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,54 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los intermedios siguientes:

Éster *terc*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(5-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]tiofen-3-iletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 777 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₄F₃N₈O₄S⁺ [(M + H)⁺] 777,8701; resultado 777,8705.

Éster *terc*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(4-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]piridin-2-iletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 772 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₅F₃N₉O₄⁺ [(M + H)⁺] 772,8305; resultado 772,8302.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil)tiofen-2-iletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

5 (ESI) m/z 777 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₄F₃N₈O₄S⁺ [(M + H)⁺] 777,8701; resultado 777,8698.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil)-2-fluorofeniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 2,20-2,47 (m, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,19 (s, 2 H) 7,27 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,35-7,39 (m, 1 H) 7,51 (dd, *J* = 6,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,70, 1,74 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil)-2-fluorofeniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,20-2,47 (m, 9 H) 2,98 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,19 (s, 2 H) 7,30 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,35-7,39 (m, 1 H) 7,48 (dd, *J* = 6,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,70, 1,74 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

20 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(2-fluoro-5-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 859 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₅H₅₁F₄N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 859,9227; resultado 859,9228.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil)tiofen-2-iletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

25 (ESI) m/z 833 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₂H₄₈F₃N₈O₅S⁺ [(M + H)⁺] 833,9334; resultado 833,9330.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(2-fluoro-5-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

30 (ESI) m/z 859 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₅H₅₁F₄N₈O₅⁺ [(M + H)⁺] 859,9227; resultado 859,9233.

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-[5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]tiofen-2-iletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 2,22-2,48 (m, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,25 (s, 2 H) 7,37 (d, *J* = 3,85 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,96-7,98 (m, 1 H) 7,99 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-[5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]tiazol-2-iletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 764 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₁F₃N₉O₄S⁺ [(M + H)⁺] 764,8316; resultado 764,8318.

40 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-[5-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]piridin-3-iletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 758 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₃F₃N₉O₄⁺ [(M + H)⁺] 758,8039; resultado 758,8045.

45 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-5-fluorofeniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,31 (c, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 2,33-2,47 (m, 5 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,24 (s, 2 H) 7,51-7,53 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,97, 1,83 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,02 (dd, *J* = 8,61, 1,83 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]-2-fluorofeniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 775 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₃F₄N₈O₄⁺ [(M + H)⁺] 775,8063; resultado 775,8064.

5 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilsulfamoil]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

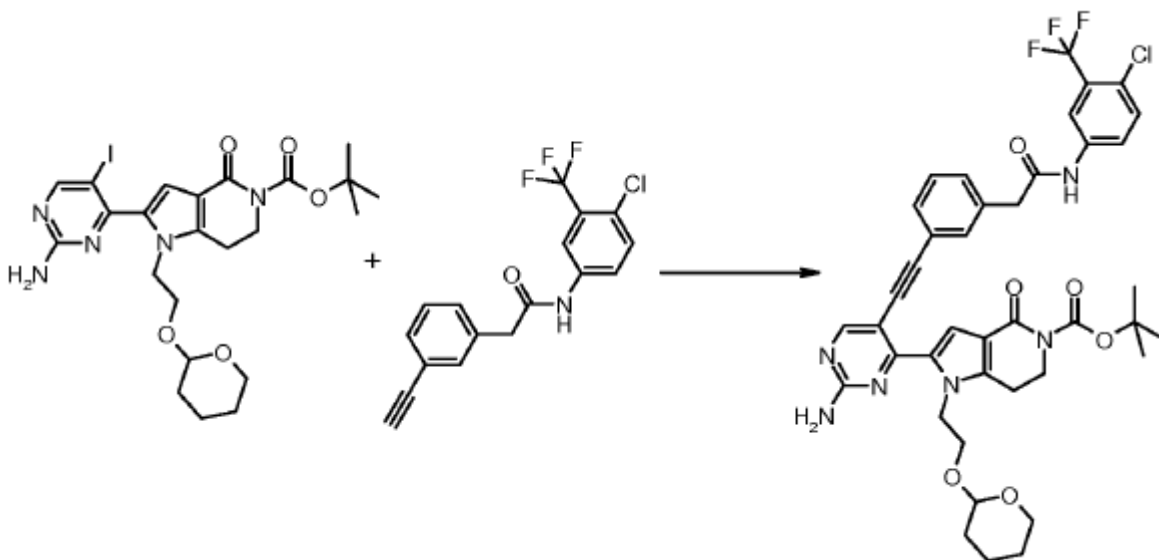
(ESI) m/z 793 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₄F₃N₈O₅S⁺ [(M + H)⁺] 793,8695; resultado 793,8698.

10 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-ciclopropilsulfamoilfeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,34-0,41 (m, 2 H) 0,47-0,53 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 2,15 (td, *J* = 6,69, 3,30 Hz, 1 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,21 (s, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,64-7,68 (m, 1 H) 7,69-7,72 (m, 1 H) 7,79 (dt, *J* = 7,69, 1,47 Hz, 1 H) 7,82-7,84 (m, 1 H) 7,90 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H).

Preparación 41

15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[(4-cloro-3-trifluorometilfenilcarbamoil)metil]feniletinil}pirimidin-4-il)-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico



Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-yodopirimidin-4-il)-4-oxo-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,22 g, 0,38 mmol), *N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-etinilfenil)acetamida (0,15 g, 0,46 mmol), CuI (10 % molar, 7 mg, 0,038 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 % molar, 27 mg, 0,038 mmol) y TEA (0,53 ml, 3,80 mmol) en MeCN (7 ml) se desgasificó con argón y se agitó a Ta durante 2 h. La reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH 98:2) para dar el producto del título (0,15 g, 50 % de rendimiento) que se obtuvo como in sólido blanco.

(ESI) m/z 794 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₁ClF₃N₈O₆⁺ [(M + H)⁺] 794,2304; resultado 794,2301.

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos o los intermedios siguientes:

30 2-(3-{2-Amino-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirroló[3,2-c]piridin-2-il]-pirimidin-5-iletinil}fenil)-*N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 195)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,94 (d, *J* = 9,71 Hz, 4 H) 2,08-2,16 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,84 (d, *J* = 10,07 Hz, 2 H) 3,04 (t, *J* = 6,69 Hz, 2 H) 3,41-3,44 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 4,64 (t, *J* = 12,27 Hz, 1 H) 7,03 (s. a., 2 H) 7,25 (s,

1 H) 7,27 (s. a., 1 H) 7,30-7,38 (m, 4 H) 7,48 (s, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J = 8,79, 2,20$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H).

Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoi]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 5 (ESI) m/z 757 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₀H₄₄F₃N₈O₄⁺ [(M + H)⁺] 757,8158; resultado 757,8160.

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]benzamida (comp. 49)

- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,31 (c, $J = 7,20$ Hz, 2 H) 2,33-2,49 (m, 7 H) 2,89 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,90-2,92 (m, 1 H) 3,43-3,48 (m, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,81-3,95 (m, 3 H) 7,14 (s. a., 1 H) 7,51-7,62 (m, 3 H) 7,70 (dd, $J = 15,57, 8,06$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,22 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,46-8,57 (m, 1 H) 10,56 (s. a., 1 H).

(ESI) m/z 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3063.

- 15 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-ciclopropilcarbamoi]feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,56-0,61 (m, 2 H) 0,66-0,71 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 2,82-2,88 (m, 1 H) 2,99 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,16 (s, 2 H) 7,45-7,50 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,58 (dt, $J = 7,74, 1,26$ Hz, 1 H) 7,80 (dt, $J = 7,83, 1,40$ Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,46-8,51 (m, 2 H).

- 20 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-fenilcarbamoi]metoxifeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,99 (t, $J = 6,16$ Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 7,00-7,12 (m, 4 H) 7,13 (s, 2 H) 7,28-7,38 (m, 3 H) 7,57 (s, 1 H) 7,63 (d, $J = 8,18$ Hz, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H).

- 25 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[(1-fenilcarbamoi]ciclopropanocarbonil)amino]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35-1,58 (m, 13 H) 2,99 (t, $J = 6,35$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,96-4,04 (m, 2 H) 7,03-7,09 (m, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,17 (d, $J = 5,57$ Hz, 1 H) 7,31 (dt, $J = 15,72, 7,83$ Hz, 4 H) 7,48 (s, 1 H) 7,56 (d, $J = 8,91$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 8,18$ Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

- 30 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoi]ciclopropanocarbonil)amino]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) m/z 714 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₅F₃N₇O₅⁺ [(M + H)⁺] 714,7050; resultado 714,7055.

- 35 Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-feniloxifeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,01 (dt, $J = 16,02, 6,45$ Hz, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, $J = 5,98$ Hz, 2 H) 4,23 (t, $J = 6,71$ Hz, 2 H) 6,95 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H) 7,12 (s, 2 H) 7,18-7,24 (m, 1 H) 7,26-7,36 (m, 5 H) 7,57 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

- 40 Éster *terc*-butílico de ácido 2-{2-amino-5-[3-(3-fenilpropionilamino)feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 8 H) 2,60-2,66 (m, 2 H) 2,88-2,93 (m, 2 H) 2,99 (t, $J = 6,29$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,01 (t, $J = 6,35$ Hz, 2 H) 7,11-7,15 (m, 3 H) 7,16-7,21 (m, 1 H) 7,22-7,37 (m, 5 H) 7,47 (s, 1 H) 7,49-7,52 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

- 45 Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[(1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropanocarbonil)amino]feniletinil}pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31-1,56 (m, 12 H) 2,02-2,11 (m, 1 H) 2,35-2,40 (m, 1 H) 2,99 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 7,09-7,16 (m, 3 H) 7,16-7,23 (m, 3 H) 7,26-7,36 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,51-7,55 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-(3-fenilpropoxi)feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,99-2,05 (m, 2 H) 2,72-2,76 (m, 2 H) 2,99 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,97-4,03 (m, 4 H) 6,96 (dd, *J* = 8,33, 2,47 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,03 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 5 7,16-7,19 (m, 1 H) 7,21-7,24 (m, 2 H) 7,25-7,32 (m, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-(benzoilaminometil)feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44-1,49 (m, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,12 (s, 2 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,44-7,50 (m, 3 H) 7,51-7,55 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,87-7,91 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 10 9,03 (t, *J* = 5,95 Hz, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-(2-fenilcarbamoilet)feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,65 (t, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 2,92 (t, *J* = 7,60 Hz, 2 H) 3,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 6,98-7,03 (m, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,23-7,30 (m, 4 H) 7,31-7,34 (m, 1 H) 15 7,40 (s, 1 H) 7,55 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-(3-benciloximetilfeniletinil)pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,29 (m, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 4,40 Hz, 3 H) 7,38-7,42 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 20 7,57 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[(bencil-*terc*-butoxicarbonilamino)metil]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s. a., 9 H) 1,43 (s, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,18-4,51 (m, 4 H) 7,13 (s, 2 H) 7,19-7,28 (m, 4 H) 7,29-7,41 (m, 5 H) 7,56 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

25 Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43-1,47 (m, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,99 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,15 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,34 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,52-7,65 (m, 5 H) 7,69 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

30 Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(4-trifluorometilfenil)propionilamino]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 659 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₄F₃N₆O₄⁺ [(M + H)⁺] 659,6695; resultado 659,6697.

35 Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(3-trifluorometilfenil)propionilamino]feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

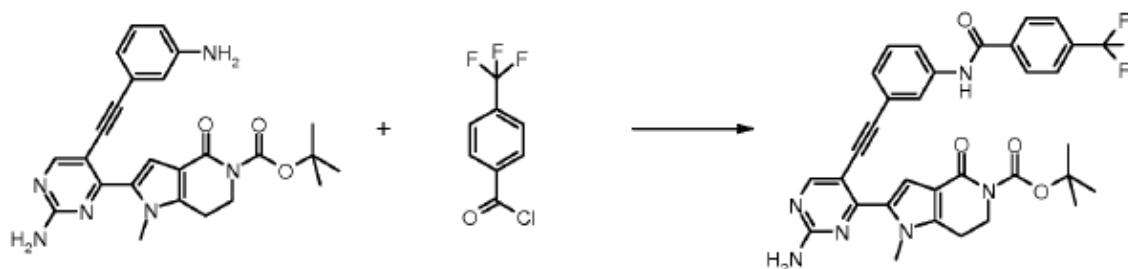
(ESI) *m/z* 659 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₄F₃N₆O₄⁺ [(M + H)⁺] 659,6695; resultado 659,6690.

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-(3-trifluorometilbencilcarbamoil)feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

40 (ESI) *m/z* 645 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₂F₃N₆O₄⁺ [(M + H)⁺] 645,6430; resultado 645,6432.

Preparación 42

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-[3-(4-trifluorometilbenzoilamino)feniletinil]pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico



A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,12 g, 0,26 mmol) y piridina (2 ml) en THF anhidro (2 ml), enfiada a 0-5 °C, se le añadió gota a gota cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (0,05 ml, 0,31 mmol) disuelto en THF anhidro (1 ml).

- 5 La reacción se agitó a Ta durante 2 h y después se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener un producto crudo que se trituró con éter isopropílico. El producto del título (0,12 g, 78 %) se obtuvo como un sólido gris.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35-1,43 (m, 9 H) 2,97 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,93-4,01 (m, 2 H) 7,11 (s, 2 H) 7,21 (dt, *J* = 7,78, 1,11 Hz, 1 H) 7,38 (t, *J* = 7,99 Hz, 1 H) 7,66-7,77 (m, 1 H) 7,87-7,95 (m, 3 H) 8,13 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente

Éster *tert*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-fenilacetilaminofeniletinil)]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 15 (ESI) *m/z* 577 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₃N₆O₄⁺ [(M + H)⁺] 577,6450, resultado 577,6449.

Preparación 43

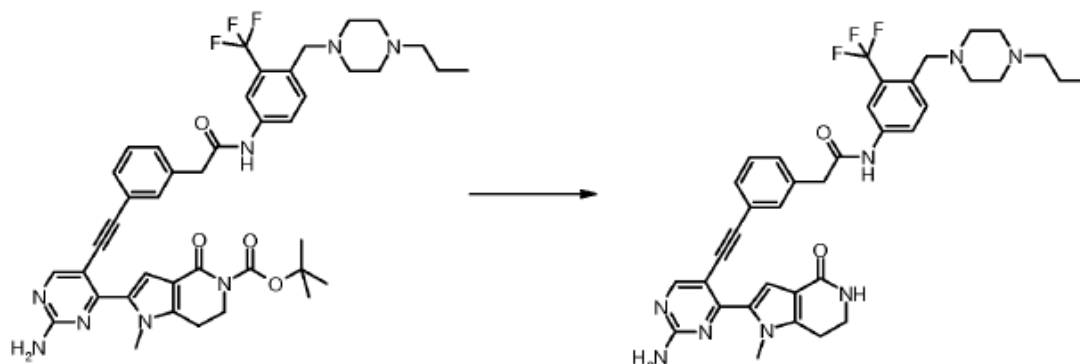
Éster *tert*-butílico de ácido 2-(2-amino-5-{3-[2-(4-trifluorometilfenil)acetilamino]feniletinil})pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 20 Una mezcla de ácido (4-trifluorometilfenil)acético (0,06 g, 0,29 mmol), éster *tert*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,09 g, 0,19 mmol), TBTU (0,10 g, 0,30 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se agitó a Ta durante 2 h. La reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por
- 25 cromatografía en columna rápida (EtOAc-Hex 65:35) para obtener el compuesto del título (0,06 g, 49 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,99 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,15 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,34 (t, *J* = 7,99 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,50-7,58 (m, 3 H) 7,69 (d, *J* = 8,30 Hz, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

30 Ejemplo 6

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)]pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 164)



A una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-[[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]carbamoyl]metil]feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,09 g, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,15 ml, 0,60 mmol). La reacción se agitó a Ta durante 1 h y después se evaporó al vacío para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida 5 (DCM-MeOH-NH₃ 90:10:0,8). El compuesto del título (0,06 g, 74 %) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 1,36-1,45 (m, 2 H) 2,20 (s. a., 2H) 2,26-2,47 (m, 7 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 4 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,31-7,38 (m, 4 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,33, 1,74 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

10 (ESI) *m/z* 685 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 685,3221; resultado 685,3226.

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

15 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 77)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,29 (c, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,33-2,43 (m, 6 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,29-7,39 (m, 3 H) 7,50-7,56 (m, 2 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,75-7,79 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

20 (ESI) *m/z* 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3064; resultado 671,3064.

2-{5-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]piridin-3-il}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 122)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92-1,07 (m, 3 H) 2,86-2,93 (m, 2 H) 3,42-3,47 (m, 2 H) 3,52-3,56 (m, 2 H) 3,73-3,78 (m, 2 H) 3,83-3,88 (m, 3 H) 7,12-7,15 (m, 2 H) 7,16-7,19 (m, 1 H) 7,47-7,49 (m, 1 H) 7,64-7,67 (m, 1 H) 7,75-7,79 (m, 1 H) 7,86-7,87 (m, 1 H) 8,02-8,04 (m, 1 H) 8,46-8,47 (m, 1 H) 8,48-8,49 (m, 1 H) 8,53-8,54 (m, 1 H) 10,49-10,55 (m, 1 H).

(ESI) *m/z* 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂⁺ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 672,3015.

30 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-fluorofenil]acetamida (comp. 120)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,27 (c, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 2,30-2,41 (m, 6 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 1 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 7,31-7,39 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,53-7,56 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

35 (ESI) *m/z* 621 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₈FN₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 621,3097; resultado 621,3105.

Diclorhidrato de 4-(2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil}acetilamino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)benzamida (comp. 121)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,82 (d, *J* = 4,95 Hz, 6 H) 2,91 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,24 (c, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 3,45-3,48 (m, 4 H) 3,59 (c, *J* = 5,74 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,15-7,34 (m, 2 H) 7,37 (s, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,97 Hz, 2 H) 7,85 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,65 (t, *J* = 5,40 Hz, 1 H) 9,75 (s. a., 1 H) 10,50 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 591 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₇Cl₂N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 591,2827; resultado 591,2826.

45 2-[4-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 123)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,27-2,31 (m, 3 H) 2,32-2,46 (m, 6 H) 2,88 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,05 (s, 2 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,43 Hz, 2 H) 7,43 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 7,48-7,50 (m, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

ES 2 755 772 T3

(ESI) m/z 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3074.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[2-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 124)

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,18-2,22 (m, 3 H) 2,23-2,36 (m, 4 H) 2,86 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,39-3,44 (m, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,05 (s, 2 H) 7,10 (s. a., 1 H) 7,27-7,39 (m, 4 H) 7,40-7,42 (m, 1 H) 7,52 (s, 2 H) 8,36-8,40 (m, 2 H) 10,76 (s, 1 H).

(ESI) m/z 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3079.

10 Diclorhidrato de 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenil]acetamida (comp. 125)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s. a., 3 H) 2,91 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,45-3,48 (m, 4 H) 3,68 (s. a., 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,51-4,65 (m, 1 H) 7,24 (s. a., 1 H) 7,33-7,39 (m, 3H) 7,43-7,53 (m, 3 H) 7,59 (s. a., 1 H) 8,45 (s, 1 H).

(ESI) m/z 651 [(M + H)⁺] EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₈Cl₃N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 651,2594; resultado 651,2591.

2-{4-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofen-2-il}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 126)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 6,87 Hz, 3 H) 2,00-2,48 (m, 10 H) 2,88 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,03 (s, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,11 (s. a., 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,61 (d, *J* = 1,28 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1H) 10,52 (s, 1 H).

(ESI) m/z 677 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₆F₃N₈O₂S⁺ [(M + H)⁺] 677,2629; resultado 677,2647.

25 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-4-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 127)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84-1,07 (m, 3 H) 2,15-2,44 (m, 6 H) 2,90 (t, 6,87 Hz, 2 H) 2,99-3,17 (m, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,50-3,67 (m, 2 H) 3,69-3,74 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,28-7,41 (m, 3 H) 7,51-7,57 (m, 2 H) 7,67 (s. a., 1 H) 7,73-7,80 (m, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

30 (ESI) m/z 685 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₆F₃N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 685,2857; resultado 685,2858

2-{2-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]piridin-4-il}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 128)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,24-2,33 (m, 2 H) 2,36 (s. a., 8 H) 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,50 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,18 (s, 2 H) 7,23 (t, *J* = 2,08 Hz, 1 H) 7,32 (dd, *J* = 5,07, 1,53 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,50 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H).

(ESI) m/z 672 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₇F₃N₉O₂⁺ [(M + H)⁺] 672,3017; resultado 672,3025.

40 2-{5-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofen-2-il}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 129)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 6,87 Hz, 3 H) 2,08-2,48 (m, 7 H) 2,88 (t, *J* = 6,87 Hz, 1 H) 3,43 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 1 H) 3,54 (s, 1 H) 3,84 (s, 2 H) 3,92 (s, 1 H) 6,97 (d, *J* = 3,48 Hz, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 7,17 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

45 (ESI) m/z 677 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₆F₃N₈O₂S⁺ [(M + H)⁺] 677,2629; resultado 677,2631.

Diclorhidrato de 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-bromo-3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenil]acetamida (comp. 148)

ES 2 755 772 T3

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s. a., 3 H) 2,92 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,45-3,48 (m, 4 H) 3,69 (s. a., 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,50-4,64 (m, 1 H) 7,25 (s. a., 1 H) 7,34-7,40 (m, 3 H) 7,45-7,54 (m, 3 H) 7,60 (s. a., 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,59 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 769 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₈BrCl₂N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 769,5301; resultado 5 769,5304.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 149)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H) 2,27 (s. a., 3 H) 2,54-2,66 (m, 7 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,67 (s, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,29-7,40 (m, 3 H) 10 7,50-7,56 (m, 2 H) 7,70 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,52, 1,56 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3074.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-((*S*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 150)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (dd, *J* = 12,27, 6,96 Hz, 1 H) 1,86 (dd, *J* = 13,28, 5,22 Hz, 1 H) 2,05-2,17 (m, 5 H) 2,34 (s. a., 1 H) 2,44-2,48 (m, 1 H) 2,53-2,57 (m, 1 H) 2,60-2,64 (m, 1 H) 2,77 (s. a., 1 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,57-3,66 (m, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3063.

Diclorhidrato de 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenil]acetamida (comp. 153)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 2,92 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 2,97-3,05 (m, 2 H) 3,08-3,15 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,27 (s. a., 1 H) 7,35-7,39 (m, 3 H) 7,42 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H) 10,68 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 617 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₉Cl₂N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 617,2983; resultado 769,2990.

30 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 154)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,49-0,55 (m, 2 H) 0,84-0,95 (m, 2 H) 2,06-2,24 (m, 5 H) 2,23-2,48 (m, 7 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,47 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,12 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 7,24 (s. a., 1 H) 7,25-7,36 (m, 3 H) 7,38 (dd, *J* = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 7,53 35 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 629 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₁N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 629,3347; resultado 629,3356.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-4-fluorofenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 155)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s. a., 3 H) 2,12-2,49 (m, 11 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,53 (s. a., 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,13 (s, 2 H) 7,19 (s. a., 1 H) 7,26 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,35-7,39 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,56 (dd, *J* = 6,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 689 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₇F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 689,2970; resultado 45 689,2987.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2-fluorofenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 156)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s. a., 3 H) 2,15-2,50 (m, 45 H) 2,88 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,43 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,54 (s. a., 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,08 (s. a., 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,20 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,41 50 (t, *J* = 7,42 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,44-7,46 (m, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H).

(ESI) m/z 689 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₇F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 689,2970; resultado 689,2986.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-((*R*)-3-dimetilaminopiperolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 157)

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (dd, *J* = 12,73, 6,69 Hz, 1 H) 1,80-1,91 (m, 1 H) 2,00-2,18 (m, 6 H) 2,33 (d, *J* = 6,04 Hz, 1 H) 2,53-2,57 (m, 1 H) 2,59-2,64 (m, 1 H) 2,77 (s. a., 1 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,57-3,67 (m, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,52, 1,74 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

10 (ESI) m/z 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3067.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 158)

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (d, *J* = 5,68 Hz, 6 H) 2,23-2,47 (m, 8 H) 2,61 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,76-7,79 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) m/z 685 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 685,3221; resultado 685,3224.

20 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-piperidin-1-ilmetil-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 159)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s. a., 2 H) 1,43-1,51 (m, 4 H) 2,28 (s. a., 4 H) 2,82-2,91 (m, 2 H) 3,40-3,49 (m, 4 H) 3,65 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,05 (s, 2 H) 7,19 (s. a., 1 H) 7,30-7,36 (m, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

25 (ESI) m/z 642 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₃N₇O₂⁺ [(M + H)⁺] 642,2799; resultado 642,2798,

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 160)

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33-2,38 (m, 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,57 (t, *d* = 4,40 Hz, 4 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 1 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,67 (d, 8,61 Hz, 1 H) 7,78 (dd, 8,52, 1,56 Hz, 1 H) 8,05 (d, 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) m/z 644 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₃F₃N₇O₃⁺ [(M + H)⁺] 644,2592; resultado 644,2605.

35 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 161)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (s, 2 H) 2,15-2,44 (m, 8 H) 2,87 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,43 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,05 (s, 2 H) 7,19 (s. a., 1 H) 7,28-7,37 (m, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J* = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

(ESI) m/z 657 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₆F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 657,2908; resultado 657,2905.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(5-bromopiridin-3-il)acetamida (comp. 162)

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,30-7,38 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,34-8,40 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,67 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H).

(ESI) m/z 556 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₇H₂₃BrN₇O₂⁺ [(M + H)⁺] 556,1091; resultado 556,1105.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(3-pirrolidin-1-ilazetidín-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 163)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 (s. a., 4 H) 2,21-2,43 (m, 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 2,93 (s. a., 1 H) 3,02-3,11 (m, 1 H) 3,36 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,65 (s. a., 1 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 1 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,29-7,39 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 683 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 683,3065; resultado 683,3077.

10 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 165)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,13-2,46 (m, 2 H) 2,32 (c, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 2,98-3,16 (m, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,60 (d, *J* = 15,57 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,32-7,40 (m, 4 H) 7,51-7,54 (m, 2 H) 7,85 (dd, *J* = 8,43, 1,65 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H).

15 (ESI) *m/z* 685 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₆F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 685,2857; resultado 685,2866.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-[[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 166)

20 (ESI) *m/z* 685 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 685,3221; resultado 685,3221.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 167)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31-1,44 (m, 2 H) 1,70 (d, *J* = 11,54 Hz, 2 H) 1,95 (t, *J* = 10,90 Hz, 2 H) 2,05-2,14 (m, 1 H) 2,18 (s. a., 5 H) 2,78 (d, *J* = 11,72 Hz, 2 H) 2,86-2,92 (m, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,91, 2,47 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,31-7,41 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,52, 1,74 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 685 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 685,3221; resultado 685,3224.

30 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 168)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,20-2,48 (m, 9 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,43-3,49 (m, 5 H) 3,65 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,37 (s. a., 5 H) 7,47-7,50 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

35 (ESI) *m/z* 681 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₈BrN₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 681,2296; resultado 681,2308.

Diclorhidrato de 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 170)

40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89-2,94 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,75 (t, *J* = 4,67 Hz, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 7,21-7,30 (m, 1 H) 7,32-7,41 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 7,64 (d, *J* = 3,85 Hz, 1 H) 7,81 (s. a., 1 H) 7,88 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H) 8,11 (s. a., 1 H) 8,46-8,49 (m, 1 H) 10,20 (s. a., 1 H) 10,71 (s. a., 1 H).

(ESI) *m/z* 687 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₄₀Cl₂F₃N₈O₃⁺ [(*M* + *H*)⁺] 687,3014; resultado 687,3027.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 171)

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,07 (s. a., 2 H) 0,45 (s. a., 2 H) 0,81 (s. a., 1 H) 1,98-2,49 (m, 9 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,43-3,48 (m, 2 H) 3,53 (s. a., 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H)-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

50 (ESI) *m/z* 697 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 697,3221; resultado 697,3225.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 172)

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66 (d, *J* = 7,88 Hz, 2 H) 1,84-1,94 (m, 2 H) 2,17 (s. a., 3 H) 2,23 (s. a., 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,53 (s. a., 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,25 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (dd, 8,97, 2,38 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 658 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₃N₇O₃⁺ [(*M* + *H*)⁺] 658,2748; resultado 658,2747.

10 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 173)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97-1,06 (m, 3 H) 2,30-2,48 (m, 5 H) 2,81 (s. a., 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,78, 2,38 Hz, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,50-7,55 (m, 3 H) 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

15 (ESI) *m/z* 657 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₆F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 657,2908; resultado 657,2908.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 177)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (c, *J* = 9,83 Hz, 2 H) 1,86 (d, *J* = 10,99 Hz, 2 H) 2,06 (d, *J* = 7,51 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,66 (s. a., 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,69, 2,20 Hz, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,36 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,29-7,39 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,55 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 657 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₆F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 657,2908; resultado 657,2915.

25 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 178)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30-1,42 (m, 2 H) 1,63 (d, *J* = 11,17 Hz, 2 H) 1,85 (s. a., 2 H) 2,14 (s. a., 3 H) 2,62-2,79 (m, 3 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44-3,49 (m, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,30-7,38 (m, 3 H) 7,50 (d, *J* = 6,04 Hz, 3 H) 7,77-7,81 (m, 1 H) 7,98 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

30 (ESI) *m/z* 671 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 671,3065; resultado 671,3066.

2-(3-{2-Amino-4-[1-(2-hidroxietil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil)-*N*-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 180)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,95 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 3 H) 3,64 (c, *J* = 5,68 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,50 (t, *J* = 5,59 Hz, 2 H) 4,83 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 7,02 (s. a., 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,30-7,41 (m, 4 H) 7,55 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,84 (dd, *J* = 8,79, 2,56 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 609 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₅ClF₃N₆O₃⁺ [(*M* + *H*)⁺] 609,1624; resultado 609,1634.

40 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-trifluorometil-4-((2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 181)

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (d, *J* = 6,23 Hz, 3 H) 0,99 (d, *J* = 6,04 Hz, 3 H) 1,76 (t, *J* = 10,71 Hz, 1 H) 1,90 (d, *J* = 11,36 Hz, 2 H) 2,11 (s. a., 3 H) 2,34-2,43 (m, 2 H) 2,66 (d, *J* = 10,62 Hz, 1 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,09 (d, *J* = 15,20 Hz, 1 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,04 (d, *J* = 14,84 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,30-7,40 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,69-7,72 (m, 1 H) 7,75-7,78 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 685 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 685,3221; resultado 685,3231.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-trifluorometil-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 182)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (s. a., 5 H) 1,81 (s. a., 2 H) 2,16 (d, *J* = 15,02 Hz, 4 H) 2,55-2,70 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,42-3,50 (m, 4 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

5 (ESI) *m/z* 685 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 685,3221; resultado 685,3224.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-piperazin-1-ilmetil-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 183)

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s. a., 4H) 2,69 (s. a., 4 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,91, 2,47 Hz, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,61, 1,65 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 643 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₄F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 643,2752; resultado 643,2770.

15 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(3-oxopiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 184)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,52-2,54 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 3,10-3,15 (m, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,26-7,40 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (dd, *J* = 8,52, 1,74 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 657 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₂F₃N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 657,2544; resultado 657,2536.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(3-hidroxipiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 185)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02-1,12 (m, 1 H) 1,41 (d, *J* = 12,45 Hz, 1 H) 1,56- 1,64 (m, 1 H) 1,73 (t, *J* = 9,71 Hz, 1 H) 1,79 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 1,89 (t, *J* = 10,26 Hz, 1 H) 2,55-2,62 (m, 1 H) 2,72 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 2,88-2,91 (m, 2 H) 3,40-3,49 (m, 4 H) 3,53-3,57 (m, 1 H) 3,67 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,55 (d, *J* = 4,95 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,32-7,37 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

30 (ESI) *m/z* 658 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₃N₇O₃⁺ [(M + H)⁺] 658,2748; resultado 658,2747.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-ciclopropilacetamida (comp. 186)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,36-0,42 (m, 2 H) 0,56-0,61 (m, 2 H) 2,59-2,64 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,18 (s. a., 1 H) 7,22-7,26 (m, 1 H) 7,29-7,34 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,13 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 441 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₅H₂₅N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 441,2034; resultado 441,2025.

40 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 187)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,57-2,63 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,06 (s, 2 H) 3,18 (t, *J* = 5,40 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,24 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,32-7,39 (m, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,75-7,80 (m, 1 H) 8,11 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

45 (ESI) *m/z* 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₄F₃N₈O₃⁺ [(M + H)⁺] 671,2701; resultado 671,2691.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-hidroxipiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 188)

50 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,42 (m, 2 H) 1,69 (d, *J* = 9,52 Hz, 2 H) 2,00-2,08 (m, 2 H) 2,60-2,66 (m, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,78, 2,56 Hz, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,53 (d, *J* = 4,21

ES 2 755 772 T3

Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,42-8,45 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) m/z 658 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{35}H_{35}F_3N_7O_3^+$ [(M + H)⁺] 658,2748; resultado 658,2752

- 5 2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-[[2-hidroxi-etil]metilamino]metil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 189)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,44 (t, $J = 6,23$ Hz, 2 H) 2,90 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,46 (td, $J = 6,82, 2,29$ Hz, 2 H) 3,50 (c, $J = 5,98$ Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,37 (t, $J = 5,40$ Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,32-7,39 (m, 4 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,70-7,75 (m, 1 H) 7,76-7,79 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H)

10 8,42-8,45 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) m/z 632 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{33}H_{33}F_3N_7O_3^+$ [(M + H)⁺] 632,2592; resultado 632,2602.

2-{3-[2-Amino-4-[1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 191)

- 15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s. a., 3 H) 2,38 (s. a., 10 H) 2,95 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,44 (td, $J = 6,78, 2,38$ Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,64 (c, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 4,50 (t, $J = 5,59$ Hz, 2 H) 4,83 (t, $J = 5,49$ Hz, 1 H) 7,02 (s. a., 2 H) 7,23 (s. a., 1 H) 7,29-7,42 (m, 4 H) 7,55 (s, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,78 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

- (ESI) m/z 701 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{37}H_{40}F_3N_8O_3^+$ [(M + H)⁺] 701,3170; resultado 20 701,3159.

2-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-(4-[[2,3-dihidroxi-propil]metilamino]metil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 192)

- 25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,30 (dd, $J = 12,55, 6,87$ Hz, 1 H) 2,44 (dd, $J = 12,45, 5,13$ Hz, 1 H) 2,90 (t, $J = 6,78$ Hz, 2 H) 3,23-3,29 (m, 1 H) 3,33-3,37 (m, 2 H) 3,46 (td, $J = 6,73, 2,29$ Hz, 2 H) 3,53-3,64 (m, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,38 (d, $J = 4,58$ Hz, 1 H) 4,42 (t, $J = 5,40$ Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,31-7,40 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,71-7,75 (m, 1 H) 7,76-7,80 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) m/z 662 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{34}H_{35}F_3N_7O_4^+$ [(M + H)⁺] 662,2697; resultado 662,2684.

- 30 2-{3-[2-Acetilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 200)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15-2,20 (m, 6 H) 2,23-2,48 (m, 8 H) 2,92 (t, $J = 6,78$ Hz, 2 H) 3,47 (td, $J = 6,87, 2,38$ Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 7,27 (s. a., 1 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

- 35 (ESI) m/z 699 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{37}H_{38}F_3N_8O_3^+$ [(M + H)⁺] 699,3014; resultado 699,3002.

3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]bencenosulfonamida (comp. 75)

- 40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, $J = 7,05$ Hz, 3 H) 2,12-2,48 (m, 10 H) 2,91 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,44-3,51 (m, 5 H) 3,85 (s, 3 H) 7,17 (s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,36-7,41 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,54-7,62 (m, 2 H) 7,65 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,69-7,72 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

(ESI) m/z 693 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{34}H_{36}F_3N_8O_3S^+$ [(M + H)⁺] 693,2578; resultado 693,2571.

- 45 Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-N-ciclopropilbencenosulfonamida (comp. 76)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,31-0,42 (m, 2 H) 0,47-0,53 (m, 2 H) 2,14 (td, $J = 6,59, 3,11$ Hz, 1 H) 2,91 (t, $J = 6,78$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,09-7,46 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,63-7,68 (m, 1 H) 7,72 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,96 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H).

- (ESI) m/z 463 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para $C_{23}H_{24}ClN_6O_3S^+$ [(M + H)⁺] 463,1547; resultado 50 463,1538.

N-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-4-trifluorometilbenzamida (comp. 57)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,50 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,08 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,24 (dt, *J* = 7,81, 1,22 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,83 (ddd, *J* = 8,27, 2,11, 0,98 Hz, 1 H) 7,91-7,96 (m, 3 H) 8,19 (d, *J* = 8,18 Hz, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 531 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₂F₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 531,1751; resultado 531,1742.

N-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-2-(4-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 58)

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,84, 2,32 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,16 (d, *J* = 7,81 Hz, 2 H) 7,33 (t, *J* = 7,99 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54-7,59 (m, 3 H) 7,67-7,72 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₄F₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 545,1907; resultado 545,1932.

15 Clorhidrato de 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenoxi}-*N*-fenilacetamida (comp. 59)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,91 (t, *J* = 6,77 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,75-4,78 (m, 2 H) 7,01-7,14 (m, 5 H) 7,29-7,38 (m, 4 H) 7,63 (t, *J* = 4,09 Hz, 4 H) 8,47 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 493 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₆ClN₆O₃⁺ [(M + H)⁺] 493,1983; resultado 493,1985.

{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}amida y fenilamida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (comp. 60)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (d, *J* = 3,54 Hz, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,74, 2,01 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,00-7,08 (m, 3 H) 7,10 (s. a., 1 H) 7,17 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,57 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 8,18 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 546 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₁H₂₈N₇O₃⁺ [(M + H)⁺] 546,2248; resultado 546,2250.

2-[2-Amino-5-(3-feniloxifeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-4-ona (comp. 61)

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,88 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,03 (t, *J* = 6,59 Hz, 2 H) 3,41-3,47 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,20-4,26 (m, 2 H) 6,93 (dd, *J* = 8,36, 2,38 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 7,06 (s, 2 H) 7,10 (s. a., 1 H) 7,18-7,24 (m, 1 H) 7,26-7,37 (m, 6 H) 8,43 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 464 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₆N₅O₂⁺ [(M + H)⁺] 464,2081; resultado 464,2076

N-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-2-fenilacetamida (comp. 62)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,42-3,47 (m, 3 H) 3,64-3,66 (m, 2 H) 3,83-3,86 (m, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,21-7,28 (m, 1 H) 7,29-7,37 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 7,58 (dd, *J* = 8,30, 1,10 Hz, 1 H) 7,75 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 477 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₅N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 477,2034; resultado 477,2035.

40 *N*-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-fenilpropionamida (comp. 63)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,64 (t, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 2,83-2,95 (m, 5 H) 3,44 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,10-7,15 (m, 2 H) 7,16-7,20 (m, 1 H) 7,22-7,33 (m, 5 H) 7,41 (s, 1 H) 7,54 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

45 (ESI) *m/z* 491 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₇N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 491,2190; resultado 491,2190.

{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}amida de ácido (1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropanocarboxílico (comp. 64)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35-1,53 (m, 2 H) 2,04-2,09 (m, 1 H) 2,36-2,42 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,78, 2,56 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,11 (s. a., 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,17-7,22 (m, 3 H) 7,27-7,35 (m, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,53-7,58 (m, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 503 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₇N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 503,2190; resultado 5 503,2188.

2-{2-Amino-5-[3-(3-fenilpropoxi)feniletinil]pirimidin-4-il}-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (comp. 65)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,98-2,05 (m, 2 H) 2,72-2,76 (m, 2 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,78, 2,38 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 6,94 (dd, *J* = 8,24, 2,38 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,03 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,12 (s. a., 1 H) 7,16-7,20 (m, 1 H) 7,23-7,25 (m, 2 H) 7,27-7,30 (m, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 10 8,43 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 478 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₈N₅O₂⁺ [(M + H)⁺] 478,2238; resultado 478,2243.

Clorhidrato de *N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]bencil}benzamida (comp. 66)

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J* = 6,69 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,49 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 7,25 (s. a., 1 H) 7,31-7,41 (m, 3 H) 7,43-7,56 (m, 5 H) 7,62 (s, 1 H) 7,90 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 8,47 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 9,07 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H).

(ESI) *m/z* 477 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₆ClN₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 477,1983; resultado 477,1985.

20 3-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil]-*N*-fenilpropionamida (comp. 67)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,67 (t, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 2,89-2,96 (m, 4 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,84-3,88 (m, 3 H) 6,97-7,04 (m, 2 H) 7,06 (s, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 7,24-7,34 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,56 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H).

25 (ESI) *m/z* 491 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₇N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 491,2190; resultado 491,2193.

Clorhidrato de (4-trifluorometilfenil)amida y {3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (comp. 68)

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44-1,51 (m, 4 H) 2,91 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,19 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 7,34 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,56-7,59 (m, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 7,86 (d, *J* = 8,42 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 614 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₂₈ClF₃N₇O₃⁺ [(M + H)⁺] 614,2122; resultado 614,2136.

2-[2-Amino-5-(3-benciloximetilfeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (comp. 69)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,07 (s, 2 H) 7,13 (s. a., 1 H) 7,29 (td, *J* = 5,40, 3,11 Hz, 1 H) 7,33-7,38 (m, 5 H) 7,38-7,41 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 464 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₆N₅O₂⁺ [(M + H)⁺] 464,2081; resultado 464,2076.

40 Diclorhidrato de 2-{2-amino-5-[3-(bencilaminometil)feniletinil]pirimidin-4-il}-1-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (comp. 70)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,91 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,20 (c, *J* = 5,98 Hz, 4 H) 7,25 (s. a., 1 H) 7,41-7,46 (m, 2 H) 7,49 (q, *J* = 7,92 Hz, 2 H) 7,53-7,56 (m, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,46 (s. a., 1 H).

45 (ESI) *m/z* 463 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₈H₂₉Cl₂N₆O⁺ [(M + H)⁺] 463,2241; resultado 463,2241.

Clorhidrato de *N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-2-(3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 71)

ES 2 755 772 T3

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,80 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,17 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 7,34 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,52-7,66 (m, 7 H) 7,70 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,77-7,77 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₅ClF₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 545,1908; resultado 545,1922.

- 5 Clorhidrato de *N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(4-trifluorometilfenil)propionamida (comp. 72)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,69 (t, *J* = 7,60 Hz, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,01 (t, *J* = 7,42 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,16 (d, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 7,32 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,48-7,50 (m, 2 H) 7,51-7,55 (m, 2 H) 7,65 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

- 10 (ESI) *m/z* 559 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₇ClF₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 559,2064; resultado 559,2080.

Clorhidrato de *N*-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)propionamida (comp. 73)

- 15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,69 (t, *J* = 7,60 Hz, 2 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,01 (t, *J* = 7,69 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,16 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,18 (s. a., 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,50-7,59 (m, 5 H) 7,62 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 559 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₀H₂₇ClF₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 559,2064; resultado 559,2079.

- 20 Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-(3-trifluorometilbencil)benzamida (comp. 74)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87-2,94 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,58 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 7,27 (s. a., 2 H) 7,51-7,67 (m, 7 H) 7,69 (s, 1 H) 7,88 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,22 (t, *J* = 5,95 Hz, 1 H).

(ESI) *m/z* 545 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₉H₂₅ClF₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 545,1908; resultado 545,1925.

- 25 3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]benzamida (comp. 48)

- 30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H) 2,22-2,54 (m, 10 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,82, 2,47 Hz, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,06-7,16 (m, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,59 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 8,03-8,07 (m, 2 H) 8,22 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 657 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₆F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 657,2908; resultado 657,2914.

3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-4-metilbenzamida (comp. 50)

- 35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,19-2,48 (m, 8 H) 2,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,50 Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,05-7,14 (m, 3 H) 7,47 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J* = 7,93, 1,95 Hz, 1 H) 8,01-8,07 (m, 2 H) 8,21 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 10,45-10,48 (m, 1 H).

- 40 (ESI) *m/z* 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3069.

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofeno-2-carboxílico (comp. 51)

- 45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,31 (c, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 2,28-2,33 (m, 2 H) 2,39 (dd, *J* = 3,66, 1,83 Hz, 6 H) 2,33-2,48 (m, 6 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 2,87-2,91 (m, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,56 Hz, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,11-7,14 (m, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,38 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,97 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 663 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₃H₃₄F₃N₈O₂S⁺ [(M + H)⁺] 663,2472; resultado 663,2473.

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 2-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiazol-5-carboxílico (comp. 52)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (s. a., 3 H) 2,24-2,47 (m, 10 H) 2,90 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,58 (s. a., 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,14 (s. a., 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,38 (s, 2 H) 7,74 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,97 (dd, *J* = 8,52, 1,01 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 664 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₂H₃₃F₃N₉O₂S⁺ [(M + H)⁺] 664,2425; resultado 664,2425.

5-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]nicotinamida (comp. 53)

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (s. a., 3 H) 2,00-2,48 (m, 9 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,58 (s. a., 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,12-7,24 (m, 3 H) 7,49-7,52 (m, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,37 (t, *J* = 2,11 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,82 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 658 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₅F₃N₉O₂⁺ [(M + H)⁺] 658,2861; resultado 15 658,2861.

3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-5-fluorobenzamida (comp. 54)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s. a., 2 H) 2,21-2,48 (m, 7 H) 2,87-2,92 (m, 2 H) 3,43-3,47 (m, 3 H) 3,59 (s. a., 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,15 (s. a., 1 H) 7,18 (s, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,53 (dd, *J* = 8,97, 1,10 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,76-7,79 (m, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,05 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 675 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 675,2814; resultado 675,2832.

25 3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-fluorobenzamida (comp. 55)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,31 (c, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,33-2,48 (m, 5 H) 2,89 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,11 (s. a., 1 H) 7,17 (s, 2 H) 7,37 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,63-7,76 (m, 3 H) 7,93 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

30 (ESI) *m/z* 675 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₅H₃₅F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 675,2814; resultado 675,2804.

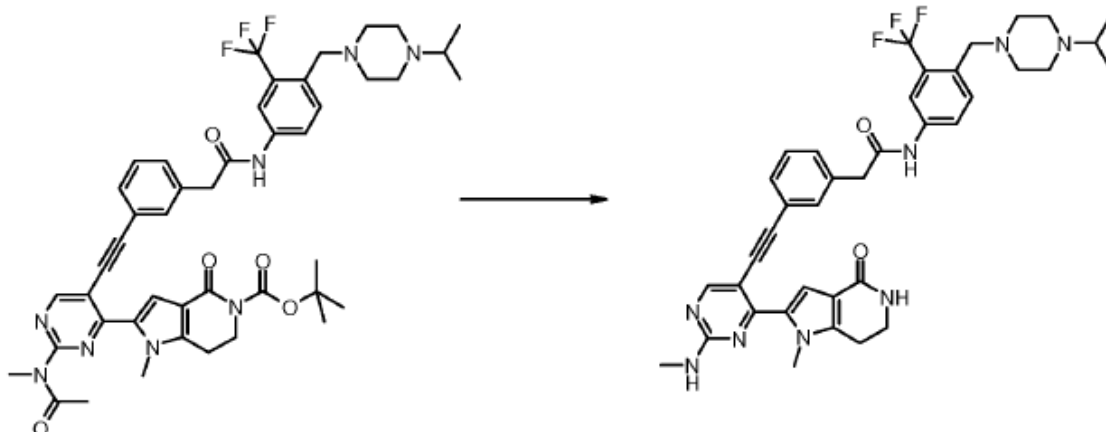
3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-*N*-ciclopropilbenzamida (comp. 56)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,58-0,63 (m, 2 H) 0,67-0,72 (m, 2 H) 2,83-2,87 (m, 1 H) 2,89 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,87, 2,38 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,08-7,12 (m, 2 H) 7,14-7,17 (m, 1 H) 7,47-7,50 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,59 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,46 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H).

(ESI) *m/z* 427 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₄H₂₃N₆O₂⁺ [(M + H)⁺] 427,1877; resultado 427,1880.

Ejemplo 7

40 *N*-[4-(4-Isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 176)



A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido 2-[2-(acetilmetilamino)-5-(3-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]carbamoyl]metil]feniletinil]pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,49 g, 0,58 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,73 ml, 2,90 mmol). La suspensión resultante se agitó a Ta durante 1 h y después se evaporó el disolvente al vacío. El sólido se disolvió en MeOH (15 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,32 g, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de eliminar el disolvente al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM-MeOH-NH₃ 90:10:0,5) para dar el compuesto del título (0,32 g, 78 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84-1,09 (m, 6 H) 2,24-2,48 (m, 6 H) 2,88 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,73, 2,11 Hz, 2 H) 3,52 (s. a., 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,82-3,94 (m, 3 H) 7,24 (s. a., 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,50-7,62 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,39-8,55 (m, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 699 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₂F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 699,3378; resultado 699,3375.

15 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 6-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)]pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 46)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (t, *J* = 6,69 Hz, 3 H) 2,23-2,46 (m, 10 H) 2,82-2,95 (m, 5 H) 3,18-3,25 (m, 2 H) 3,44 (td, *J* = 6,78, 2,38 Hz, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,89 (s. a., 3 H) 4,16 (t, *J* = 8,70 Hz, 2 H) 7,06 (dd, *J* = 7,60, 1,19 Hz, 1 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,23 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,49 (s, 2 H) 7,59-7,68 (m, 1 H) 7,84 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 0,55 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,36-8,58 (m, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 712 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₁F₃N₉O₂⁺ [(M + H)⁺] 712,3330; resultado 712,3332.

25 [4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)]pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 47)

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,30 (c, *J* = 7,12 Hz, 2 H) 2,38 (s. a., 8 H) 2,85-2,93 (m, 5 H) 3,14-3,24 (m, 2 H) 3,45 (td, *J* = 6,71, 1,95 Hz, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,88 (s. a., 3 H) 4,17 (t, *J* = 8,61 Hz, 2 H) 7,12 (s. a., 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,91 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,43-7,49 (m, 1 H) 7,56 (s. a., 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,81-7,90 (m, 2 H) 7,98 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 8,42 (s. a., 1 H) 8,86 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 712 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₁F₃N₉O₂⁺ [(M + H)⁺] 712,3330; resultado 712,3331.

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-[3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)]pirimidin-5-iletinil]fenil]acetamida (comp. 78)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,09 (t, 7,02 Hz, 2 H) 2,29 (c, *J* = 7,12 Hz, 4 H) 2,36 (s. a., 8 H) 2,81-2,96 (m, 8 H) 3,47 (td, *J* = 6,84, 2,44 Hz, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 3,89 (d, *J* = 6,35 Hz, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,30-7,40 (m, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 7,59 (s. a., 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,48, 2,01 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,32-8,63 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 685 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 685,3221; resultado

685,3223.

2-{3-[2-Metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]acetamida (comp. 174)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 2 H) 2,22-2,43 (m, 8 H) 2,79-2,97 (m, 5 H) 3,43-3,49 (m, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,79-3,99 (m, 3 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,53 (s, 2 H) 7,59 (s. a., 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,61, 1,77 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 8,44 (s. a., 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 671 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 671,3065; resultado 671,3066.

N-[4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 175)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,26 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H) 0,36-0,40 (m, 2 H) 1,55-1,61 (m, 1 H) 2,31 (s. a., 3 H) 2,88 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,89-2,92 (m, 2 H) 3,47 (td, *J* = 6,78, 2,38 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,66-3,69 (m, 2 H) 3,81-3,94 (m, 3 H) 7,23 (s. a., 1 H) 7,31-7,39 (m, 3 H) 7,51-7,62 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,76-7,80 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,44 (s. a., 1 H) 10,47 (s, 1 H).

15 (ESI) *m/z* 697 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 697,3221; resultado 697,3244.

2-{3-[2-Metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 179)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 1,42 (m, *J* = 5,13 Hz, 2 H) 2,12-2,46 (m, 9 H) 2,83-2,93 (m, 5 H) 3,46 (td, *J* = 6,55, 1,92 Hz, 1 H) 3,52 (s. a., 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,76-3,99 (m, 3 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,31-7,38 (m, 3 H) 7,50-7,61 (m, 3 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,36-8,61 (m, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 699 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₂F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 699,3378; resultado 699,3383.

25 2-{4-Fluoro-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 190)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,21-2,46 (m, 8 H) 2,88-2,89 (m, 3 H) 2,90-2,92 (m, 2 H) 3,42-3,48 (m, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,79-3,93 (m, 3 H) 7,20 (s. a., 1 H) 7,26 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,37 (ddd, *J* = 8,15, 5,40, 2,20 Hz, 1 H) 7,53-7,62 (m, 3 H) 7,64 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,75-7,78 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,40-8,55 (m, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 689 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₇F₄N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 689,2970; resultado 689,2973.

2-{3-[2-Etilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 193)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,21-2,44 (m, 7 H) 2,90 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,34-3,39 (m, 3 H) 3,46 (td, *J* = 6,82, 2,29 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,87 (s. a., 3 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,28-7,40 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,59 (s. a., 2 H) 7,64 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,61, 1,47 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,44 (s. a., 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 685 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 685,3221; resultado 685,3221.

2-{4-Fluoro-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 194)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (d, *J* = 5,86 Hz, 6 H) 2,20-2,48 (m, 7 H) 2,61 (s. a., 1 H) 2,83-2,94 (m, 5 H) 3,42-3,48 (m, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,77-3,94 (m, 3 H) 7,20 (s. a., 1 H) 7,26 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,37 (td, *J* = 5,49, 2,38 Hz, 1 H) 7,51-7,63 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,44 (s. a., 1 H) 10,45 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 717 [(*M* + *H*)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₁F₄N₈O₂⁺ [(*M* + *H*)⁺] 717,3283; resultado 717,3288.

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{5-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiufen-2-il}acetamida (comp. 196)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,38 (s. a., 7 H) 2,84-2,92 (m, 6 H) 3,41-3,47 (m, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,81-3,90 (m, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 6,97 (d, *J* = 3,48 Hz, 1 H) 7,09 (s. a., 1 H) 7,17 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,34-7,45 (m, 1 H) 7,55 (s. a., 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,41 (s. a., 1 H) 10,52 (s, 1 H).

5 (ESI) *m/z* 677 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₄H₃₅F₃N₈O₂S⁺ [(M + H)⁺] 677,2629; resultado 677,2623.

N-[4-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 197)

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,07 (s. a., 2 H) 0,45 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 0,69-0,88 (m, 1 H) 2,82-2,94 (m, 5 H) 3,43-3,49 (m, 2 H) 3,53 (s. a., 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,90 (s. a., 3 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,29-7,39 (m, 3 H) 7,50-7,61 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,44 (s. a., 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 711 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₉H₄₁F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 711,3378; resultado 711,3376.

15 *N*-[4-((*S*)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 198)

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52-1,66 (m, 1 H) 1,84 (dd, *J* = 13,28, 5,77 Hz, 1 H) 2,07 (s, 6 H) 2,27-2,35 (m, 1 H) 2,43-2,48 (m, 1 H) 2,52-2,57 (m, 2 H) 2,61 (t, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 2,73 (m, *J* = 6,96 Hz, 1 H) 2,83-2,93 (m, 5 H) 3,46 (t, *J* = 5,86 Hz, 3 H) 3,56-3,63 (m, 1 H) 3,65 (s, 1 H) 3,67 (s, 2 H) 3,77-3,98 (m, 3 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,28-7,41 (m, 3 H) 7,53 (s, 2 H) 7,59 (s. a., 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,44 (s. a., 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 685 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₄₀F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 685,3221; resultado 685,3228.

2-{4-Fluoro-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 199)

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,88 (m, 3 H) 1,40 (sxt, *J* = 7,29 Hz, 2 H) 2,16-2,22 (m, 2 H) 2,26-2,46 (m, 7 H) 2,80-2,96 (m, 5 H) 3,45 (t, *J* = 5,59 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,77-3,95 (m, 3 H) 7,20 (s. a., 1 H) 7,23-7,29 (m, 1 H) 7,36 (dt, *J* = 5,54, 2,82 Hz, 1 H) 7,55 (s. a., 1 H) 7,57 (dd, *J* = 6,78, 1,83 Hz, 1 H) 7,59 (s. a., 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,52, 1,19 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,37-8,61 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

30 (ESI) *m/z* 717 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₁F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 717,3283; resultado 717,3284.

2-{3-[2-Isopropilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 202)

35 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, *J* = 6,41 Hz, 5 H) 2,15 (s, 3 H) 2,20-2,47 (m, 7 H) 2,90 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 3,46 (td, *J* = 6,87, 2,20 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,11 (dd, *J* = 14,29, 6,78 Hz, 1 H) 7,22 (s. a., 1 H) 7,31-7,40 (m, 3 H) 7,38-7,61 (m, 3 H) 7,64 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,33, 1,56 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,45 (s. a., 1 H) 10,47 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 699 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₂F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 699,3378; resultado 699,3372

40 *N*-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{4-fluoro-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 205)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s. a., 3 H) 2,86-2,92 (m, 5 H) 3,43-3,48 (m, 2 H) 3,54 (s. a., 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,80-3,94 (m, 3 H) 7,20 (s. a., 1 H) 7,26 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,33-7,39 (m, 1 H) 7,48-7,62 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 8,38-8,57 (m, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

45 (ESI) *m/z* 703 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₉F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 703,3127; resultado 703,3138.

2-{3-[2-Etilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-4-fluoro-fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 206)

50 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (t, *J* = 7,05 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 2,14 (s, 3 H) 2,36-2,38 (m, 4 H) 3,03 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,98-4,07 (m, 4 H) 7,33 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,43-7,48 (m, 1 H) 7,59 (dd, *J* = 6,78, 2,20 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

(ESI) m/z 703 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₉F₄N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 703,3127; resultado 703,3147.

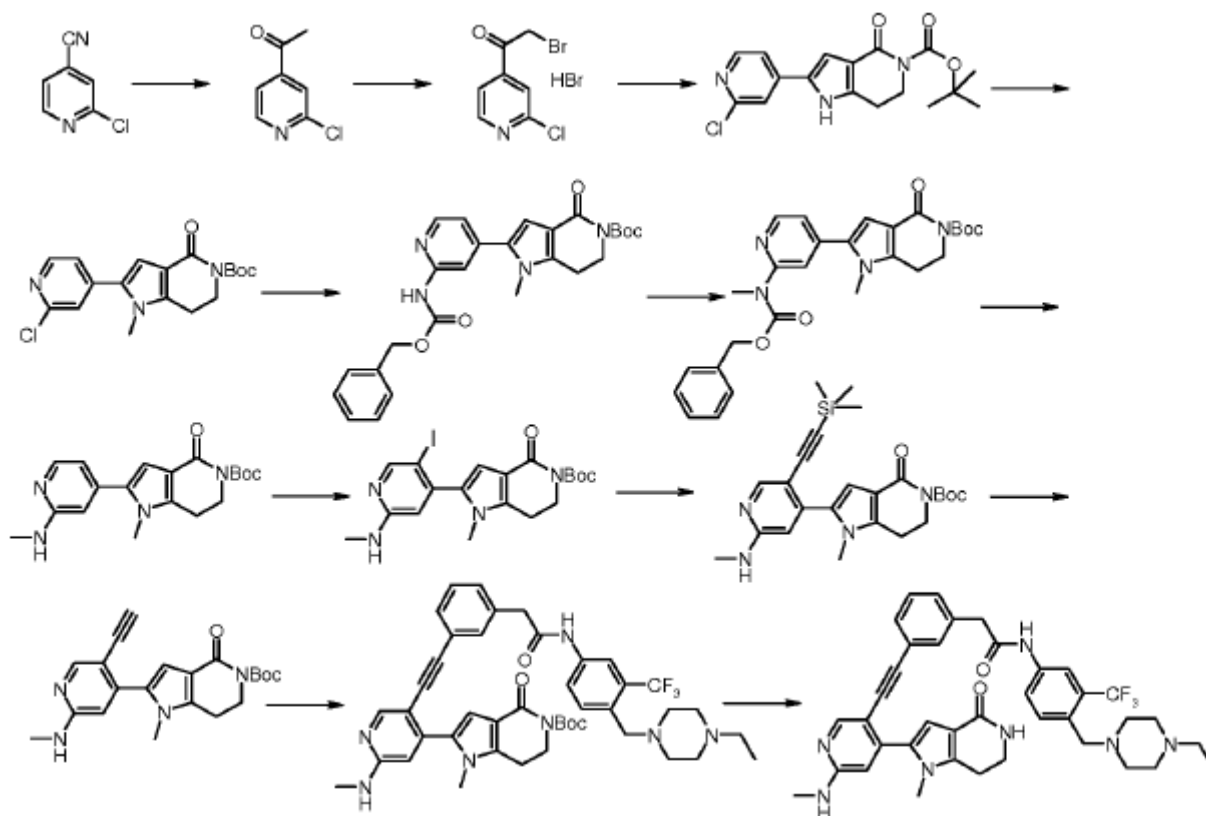
4-Metil-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]benzamida (comp. 207)

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,44 (m, 9 H) 2,16 (s, 3 H) 2,26-2,42 (m, 7 H) 2,43 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,03 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,01 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 7,99, 1,89 Hz, 1 H) 8,04 (dd, *J* = 8,42, 2,08 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

(ESI) m/z 671 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₆H₃₈F₃N₈O₂⁺ [(M + H)⁺] 671,3065; resultado 671,3061

Ejemplo 8

N-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[6-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-piridin-3-iletinil]fenil}acetamida (comp. 209)



15 Etapa 1. 1-(2-Cloropiridin-4-il)etanona

A una disolución de 2-cloroisonicotinonitrilo (5 g, 36,08 mmol) en Et₂O seco (50 ml) se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1 M en Bu₂O (72 ml, 72,16 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente y después, el precipitado se filtró y se lavó con *i*-Pr₂O. El sólido se suspendió en una mezcla de hielo (50 g), agua (37 ml) y HCl 6 N (25 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (4 x 12 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El aceite amarillo crudo se trató con hexano caliente (4 x 12 ml) y los extractos se dejaron a 4 °C durante la noche. El producto precipitó como agujas blancas (2,66 g, 47 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 7,81 (dd, *J* = 5,04, 1,37 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 1,37, 0,64 Hz, 1 H) 8,63 (dd, *J* = 5,04, 0,64 Hz, 1 H).

Etapa 2. Bromhidrato de 2-bromo-1-(2-cloropiridin-4-il)etanona

25 A una disolución de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (2,66 g, 17,09 mmol) y HBr al 48 % (2,9 ml) en AcOH (12 ml), se le añadió gota a gota una disolución de Br₂ (0,875 ml), 17,09 mmol) en AcOH (2,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con etanol absoluto y se secó a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,8 g, 53 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,81 (s, 2 H) 7,79 (dd, *J* = 5,06, 1,40 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J* = 1,34, 0,85 Hz, 1 H) 8,62-8,64 (m, 1 H).

Etapa 3. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

Una mezcla de bromhidrato de 2-bromo-1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (1,528 g, 4,84 mmol), éster *terc*-butílico de ácido 2,4-dioxopiperidin-1-carboxílico (2,58 g, 12,1 mmol) y acetato de amonio (2,49 g, 32,29 mmol) en etanol absoluto (42 ml) se dejó en agitación durante la noche. El producto precipitó como un sólido blanco que se separó por filtración y se secó al vacío (1,56, 93 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,96 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,98 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,67 (dd, *J* = 5,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 0,92 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 12,22 (s. a., 1 H).

10 Etapa 4. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

La mezcla de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (1,56 g, 4,49 mmol), Cs₂CO₃ (2,19 g, 6,72 mmol) y MeI (0,363 ml, 5,83 mmol) en DMF seca (40 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La suspensión se vertió entonces en hielo y agua y se dejó en agitación durante 30 min.

15 El producto se aisló por filtración como un sólido blanco (1,46 g, 90 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,97 (t, *J* = 6,25 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,38 Hz, 2 H) 6,88 (s, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 5,22, 1,51 Hz, 1 H) 7,63-7,65 (m, 1 H) 8,42 (dd, *J* = 5,22, 0,55 Hz, 1 H).

Etapa 5. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-benciloxicarbonilaminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

20 El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (1,84 g, 5,07 mmol) y carbamato de bencilo (3,83 g, 25,35 mmol) se cargaron en un tubo Schlenk en atmósfera de argón y se disolvieron en dioxano seco (60 ml). Se añadieron Xantphos (440 mg, 0,76 mmol), Cs₂CO₃ (3,3 g, 10,14 mmol) y Pd(OAc)₂ (114 mg, 0,507 mmol). La mezcla resultante se desgasificó tres veces volviendo a rellenar con argón cada vez y después se calentó a 120 °C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna rápida (hexano-EtOAc 1:1) y se aisló como un sólido blanco (1,41 g, 58 %).

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,96 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 3,98 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 7,18 (dd, *J* = 5,19, 1,65 Hz, 1 H) 7,26-7,48 (m, 8 H) 7,90-7,94 (m, 1 H) 8,29 (dd, *J* = 5,31, 0,67 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

Etapa 6. Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(benciloxicarbonilmetilamino)piridin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-benciloxicarbonilaminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (405 mg, 0,849 mmol) se disolvió en DMF seca (17 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (684 mg, 2,1 mmol) y MeI (0,130 ml, 2,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto se aisló como un sólido espumoso (387 mg, 93 %).

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,95 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 3,94-4,02 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,29 (dd, *J* = 5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,31-7,44 (m, 6 H) 7,73 (d, *J* = 0,73 Hz, 1 H) 8,42 (dd, *J* = 5,25, 0,73 Hz, 1 H).

Etapa 7. Éster *terc*-butílico de ácido 1-metil-2-(2-metilaminopiridin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

La suspensión de éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-(benciloxicarbonilmetilamino)piridin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (374 mg, 0,7632 mmol) con formiato de amonio (333 mg, 4,892 mmol) y Pd/C al 5 % (50 mg) en etanol se calentó a reflujo. La reacción se monitorizó por CCF (hexano-EtOAc 1:1) y se necesitaron cinco adiciones sucesivas de los reactivos para alcanzar la conversión total del material de partida. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite que se lavó repetidamente con etanol. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. El producto se aisló como un sólido blanco brillante (204 mg, 75 %).

50 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,80 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,90-2,98 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 3,97 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 6,49 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,59 (dd, *J* = 5,31, 1,40 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J* = 5,25 Hz, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,94 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 3,92-4,01 (m, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 6,51 (d, *J* = 0,73 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,58 (dd, *J* = 5,37, 1,59 Hz, 1 H) 7,30-7,43 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 5,25, 0,61 Hz, 1 H).

- 5 Etapa 8. Éster *terc*-butilico de ácido 2-(5-yodo-2-metilaminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

A una disolución de éster *terc*-butilico de ácido 1-metil-2-(2-metilaminopiridin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (156 mg, 0,437 mmol) en DMF seca (8 ml) se le añadieron acetato de plata (84 mg, 0,505 mmol) y yodo (128 mg, 0,505 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite lavada exhaustivamente con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado amarillo se filtró y se secó al vacío (130 mg, 61 %).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,77 (d, *J* = 3,42 Hz, 3 H) 2,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H) 3,99 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 6,35 (s, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,87 (s. a., 1 H) 8,33 (d, *J* = 0,61 Hz, 1 H).

- 15 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-yodopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,93 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,98 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Etapa 9. Éster *terc*-butilico de ácido 1-metil-2-(2-metilamino-5-trimetilsilaniletinilpiridin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

Como se ha descrito para la síntesis de éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico, calentando la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 h.

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,10 (s, 9 H) 1,46 (s, 9 H) 2,82 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,92 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 3,97 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 6,40 (s, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 7,08 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

30 Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-trimetilsilaniletinilpiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,10 (s, 9 H) 1,46 (s, 9 H) 2,92 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 3,97 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H) 6,40 (d, *J* = 0,49 Hz, 1 H) 6,53 (s. a., 2 H) 6,55 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H).

Etapa 10. Éster *terc*-butilico de ácido 2-(5-etinil-2-metilaminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

35 Como se describe para la síntesis de éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,81 (d, *J* = 5 Hz, 3 H) 2,93 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,99 (t, *J* = 6,22 Hz, 2 H) 3,98 (s, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 7,00-7,06 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

40 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

Éster *terc*-butilico de ácido 2-(2-amino-5-etinilpiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 367 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₂₀H₂₃N₄O₃⁺ [(M + H)⁺] 367,1765; resultado 367,1783.

45 Etapa 11. Éster *terc*-butilico de ácido 2-[5-(3-[[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoil]metil]feniletinil)-2-metilaminopiridin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

Una disolución de éster *terc*-butilico de ácido 2-(5-etinil-2-metilaminopiridin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (25 mg, 0,0644 mmol), 2-(3-yodofenil)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (68 mg, 0,1288 mmol), CuI (2,7 mg, 0,014 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,014 mmol) y

TEA (0,2 ml, 1,43 mmol) en DMF (6 ml) se desgasificó con argón y se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para dar la mezcla cruda que se purificó por cromatografía en columna rápida (EtOAc-MeOH-NH₃ 95:15:0,5). El producto del título se obtuvo como un sólido amarillento (38 mg, 76 %).

5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,22-2,44 (m, 10 H) 2,84 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H) 2,96 (t, *J* = 6,35 Hz, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,52 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,99 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,07-7,14 (m, 1 H) 7,19 (dt, *J* = 7,05, 1,66 Hz, 1 H) 7,25-7,38 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,54, 1,95 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 10,42 (s. a., 1 H).

Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

Éster *terc*-butílico de ácido 2-[2-amino-5-(3-{[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoi]metil}feniletinil)piridin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico

(ESI) *m/z* 770 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₄₂H₄₇F₃N₇O₄⁺ [(M + H)⁺] 770,3636; resultado 770,3615.

15 Etapa 12. *N*-[4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[6-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo [3,2-*c*]piridin-2-il)-piridin-3-iletinil]fenil}acetamida (comp. 209)

El compuesto éster *terc*-butílico de ácido 2-[5-(3-{[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilcarbamoi]metil}feniletinil)-2-metilaminopiridin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-*c*]piridin-5-carboxílico (35 mg, 0,0457 mmol) se trató con TFA (0,5 ml) en DCM (3 ml) durante 1 h. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto crudo resultante se disolvió en agua, se trató con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad a presión reducida. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna (DCM-EtOH-NH₃ 95:5:0,5) y se aisló como un sólido amarillo pálido (25 mg, 81 %).

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,23-2,45 (m, 10 H) 2,79-2,89 (m, 5 H) 3,44 (td, *J* = 6,96, 2,44 Hz, 2 H) 3,49-3,55 (m, 5 H) 3,64 (s, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,01-7,09 (m, 2 H) 7,19 (dt, *J* = 7,11, 1,69 Hz, 1 H) 7,26-7,36 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,67, 1,95 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 684 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₈H₄₁F₃N₇O₂⁺ [(M + H)⁺] 684,3269; resultado 684,3280.

30 Según esta misma metodología, pero empleando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el intermedio siguiente:

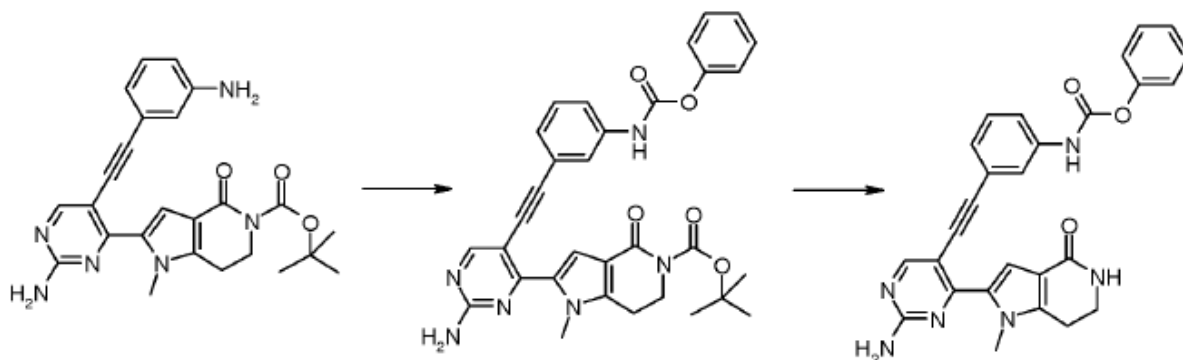
2-{3-[6-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)-piridin-3-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 208)

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t, *J* = 6,65 Hz, 3 H) 2,20-2,47 (m, 10 H) 2,86 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 3,41-3,46 (m, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 6,46 (d, *J* = 0,61 Hz, 1 H) 6,51 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 7,06 (t, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,19 (dt, *J* = 7,02, 1,68 Hz, 1 H) 7,26-7,35 (m, 2 H) 7,65 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J* = 8,42, 1,71 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 0,61 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

(ESI) *m/z* 670 [(M + H)⁺]. EM alta resolución (ESI), cálculo para C₃₇H₃₉F₃N₇O₂⁺ [(M + H)⁺] 670,3112; resultado 670,3091.

40 Ejemplo 9

Éster fenílico de ácido {3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]fenil}carbámico (comp. 203)



Etapa 1. Éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-fenoxicarbonilaminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

Una suspensión de éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (100 mg, 0,218 mmol) en DCM (3 ml) y piridina (1,5 ml) se trató con cloroformiato de fenilo (0,027 ml, 0,218 mmol) durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó entonces con DCM y se lavó con agua, HCl 0,5 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

10 Etapa 2. Éster fenílico de ácido {3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]fenil}carbámico (comp. 203)

El compuesto éster *tert*-butilico de ácido 2-[2-amino-5-(3-aminofeniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico se disolvió en dioxano (3 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml) durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH-NH₃ 97:3:0,5) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (48,6 mg, 46 %).

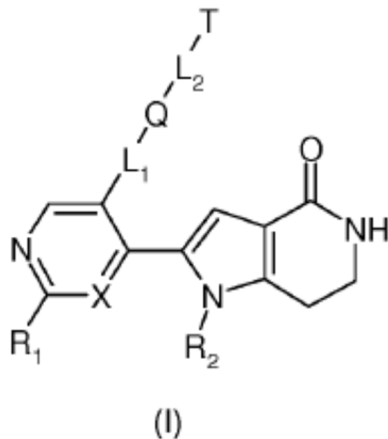
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H) 3,43 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,04 (s, 2 H) 7,09-7,27 (m, 6H) 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,40-7,45 (m, 2H) 7,50 (m, 1 H) 7,59 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,30 (s. a., 1 H).

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



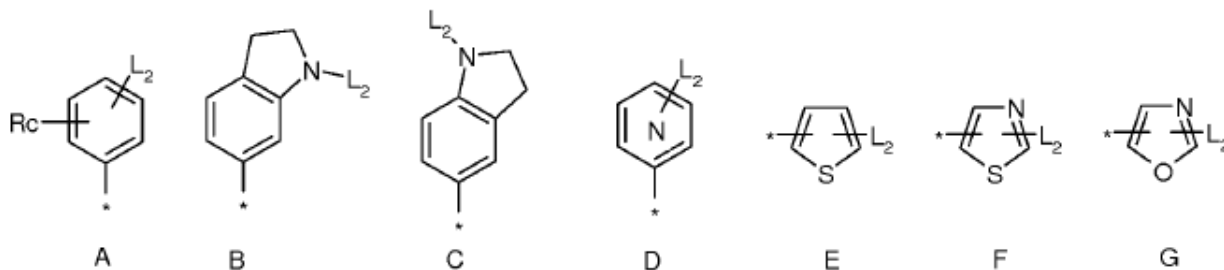
5 en donde

X es CH o N;

R₁ es H o NHR₃, y R₃ es H, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, heterociclilo y COR', en donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, carbociclilo C₃-C₆, arilo y heteroarilo;

10 L₁ es C≡C;

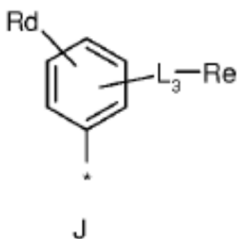
Q es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de entre:



en donde Rc se selecciona de entre metilo y halógeno, preferiblemente flúor;

L₂ es CONRa, C(RaRb)CONRa, C(RaRb)C(RaRb)CONRa, CONRaC(RaRb), OC(RaRb)CONRa, en donde Ra y Rb son ambos hidrógeno;

T es un arilo sustituido de la fórmula J:



en donde Rd es halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o trifluorometilo;

L₃ es una unión directa, O, NH, NCH₃, CH₂, CH₂NH, CH₂NCH₃ o C=O;

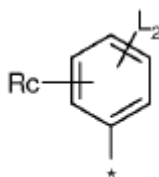
R_e es NRfRg, en donde Rf y Rg son cada uno independientemente una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde de 1 a 3 átomos de dicho alquilo pueden estar sustituidos independientemente por N u O, o Rf y Rg unidos entre sí con el átomo de nitrógeno representan un anillo heterocíclico;

5 R₂ es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en donde

Q es un arilo opcionalmente sustituido de la estructura A:



10

en donde Rc y L₂ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo formado por:

15 [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 6-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 44),

[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico (comp. 45),

3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]benzamida (comp. 48),

20 N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]benzamida (comp. 49),

3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-4-metilbenzamida (comp. 50),

25 [4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofeno-2-carboxílico (comp. 51),

[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]amida de ácido 2-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiazol-5-carboxílico (comp. 52),

2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 77),

30 N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 78),

2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 82),

35 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-fluorofenil]acetamida (comp. 120),

2-{5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]piridin-3-il}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 122),

2-{4-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 123),

40 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-N-[3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-4-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 127),

- 2-{5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]tiofen-2-il}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 129),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 138),
- 5 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 149),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-((*S*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 150),
- 10 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[3-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]acetamida (comp. 154),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-4-fluorofenil}-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 155),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 158),
- 15 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 161),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 164),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 167),
- 20 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 171),
- 2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 174),
- 25 *N*-[4-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 176),
- 2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-propilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 179),
- 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(4-piperazin-1-ilmetil-3-trifluorometilfenil)acetamida (comp. 183),
- 30 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-((2-hidroxi-etil)metilamino)metil]-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 189),
- 2-{4-fluoro-3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 190),
- 35 2-(3-{2-amino-4-[1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il]pirimidin-5-iletinil}fenil)-*N*-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 191),
- 2-{3-[2-etilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 193),
- N*-[4-((*S*)-3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-2-{3-[2-metilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}acetamida (comp. 198),
- 40 2-{3-[2-acetilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 200),
- 2-{3-[6-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 201) y
- 45 2-{3-[2-isopropilamino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 202).

4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo compuesto por:

1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-fenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 8),

1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4-trifluorometilfenil]urea (comp. 22),

5 1-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[3-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometilfenil]urea (comp. 29),

1-{4-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 30),

10 1-{5-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]urea (comp. 36),

1-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-3-{3-[4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)piridin-3-iletinil]fenil}urea (comp. 38),

2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-(5-*terc*-butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)acetamida (comp. 105),

15 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 172),

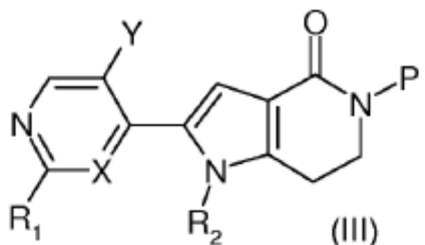
2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 177) y

20 2-{3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirimidin-5-iletinil]fenil}-*N*-[4-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-trifluorometilfenil]acetamida (comp. 178).

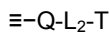
5. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o para preparar un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque el proceso comprende las etapas siguientes:

método A:

25 etapa a: acoplamiento de un derivado de pirrolopiridinona de la fórmula (III)



en donde X, R₁ y R₂ son como se definen en la reivindicación 1, Y es halógeno y P es un grupo protector adecuado tal como el grupo *terc*-butoxicarbonilo, con un intermedio de las fórmulas (1a)-(1h)

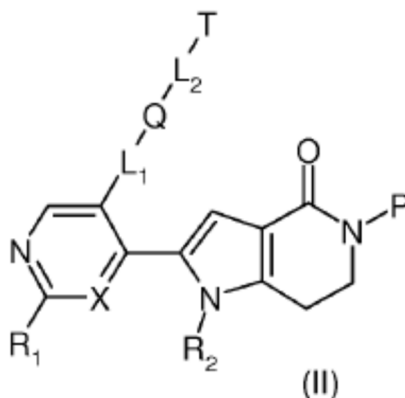


30

(1a)-(1h)

en donde L₂ es CONRa, C(RaRb)CONRa, C(RaRb)C(RaRb)CONRa, CONRaC(RaRb), OC(RaRb)CONRa, NRaCONRa y Ra, Rb, Q y T son como se definen en la reivindicación 1, en las condiciones de reacción de Sonogashira;

etapa b: desprotección del intermedio resultante de la fórmula (II)

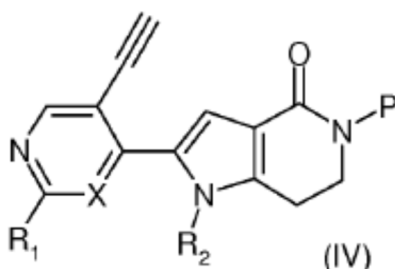


en donde L1 es C≡C y X, R₁, R₂, L₂, Q, T y P son como se definen anteriormente, en condiciones ácidas para dar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto de la reivindicación 4;

5 alternativamente, método B:

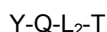
etapa c: acoplamiento de un derivado de pirrolopiridinona de la fórmula (III), como se define anteriormente, con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonogashira, seguido de la eliminación del grupo trimetilsililo en condiciones básicas;

etapa d: reacción del intermedio resultante de la fórmula (IV)



10

en donde X, R₁ y R₂ son como se definen en la reivindicación 1 y P es como se define anteriormente, con un intermedio de las fórmulas (3a)-(3h)



(3a)-(3h)

15

en donde Y es halógeno L₂ es CONRa, C(RaRb)CONRa, C(RaRb)C(RaRb)CONRa, CONRaC(RaRb), OC(RaRb)CONRa, NRaCONRa y Ra, Rb, Q y T son como se definen en la reivindicación 1, en las condiciones de reacción de Sonogashira;

etapa b: desprotección del intermedio resultante de la fórmula (II) como se define anteriormente;

alternativamente, método C:

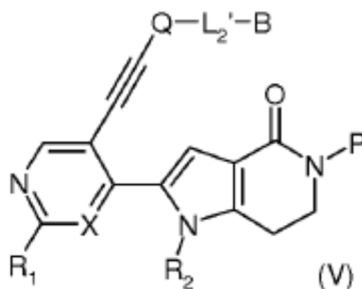
20

etapa c: acoplamiento de un derivado de pirrolopiridinona de la fórmula (III), como se define anteriormente, con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonogashira, seguido de la eliminación del grupo trimetilsililo en condiciones básicas;

25

etapa e: reacción del intermedio resultante de la fórmula (IV), como se define anteriormente, con un intermedio de la fórmula Y-Q-L₂'-CO-Y, en donde L₂' es una unión directa, -C(RaRb)-, -C(RaRb)C(RaRb)- o -OC(RaRb)-, Y es halógeno, Y' es OH y Q, Ra y Rb son como se definen en la reivindicación 1, o con un intermedio de la fórmula Y-Q-L₂'-NH-Ra, en donde Y, Q, L₂' y Ra son como se definen anteriormente, en las condiciones de reacción de Sonogashira;

etapa f: acoplamiento del intermedio resultante de la fórmula (V)



en donde B es COOH o NH_{Ra} y X, Q, Ra, R₁, R₂, L₂' y P son como se definen anteriormente, con un intermedio adecuado en presencia de un agente acoplador para dar un intermedio de la fórmula (II), como se define anteriormente;

- 5 etapa b: desprotección del intermedio resultante de la fórmula (II) como se define anteriormente;

alternativamente, método D:

- etapa g: reacción de un intermedio de la fórmula (III), como se define anteriormente, con un intermedio de la fórmula $\equiv\text{-Q-L}_2'\text{-CO-Y}'$, en donde L₂', Y, Y' y Q son como se definen anteriormente, o con un intermedio de la fórmula $\equiv\text{-Q-L}_2'\text{-NH-Ra}$, en donde Y, Q, L₂' y Ra son como se definen anteriormente, en las condiciones de reacción de Sonogashira para dar un intermedio de la fórmula (V), como se define anteriormente;
- 10

etapa f: acoplamiento del intermedio resultante de la fórmula (V) con un intermedio adecuado en presencia de un agente acoplador para dar un intermedio de la fórmula (II), como se define anteriormente;

etapa b: desprotección del intermedio de la fórmula (II), como se define anteriormente;

- opcionalmente, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en un compuesto de la fórmula (I) libre.
- 15

6. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de las proteínas de la familia RET que comprende poner en contacto dichas proteínas con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o con un compuesto de la reivindicación 4.

- 20 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o de un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un excipiente, un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 25 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.

9. Un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o que comprende un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más agentes quimioterapéuticos como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra el cáncer.

- 30 10. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como medicamento.

11. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o un compuesto de la reivindicación 4, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en un método de tratamiento del cáncer.