

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 596**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08737246 .2**
96 Fecha de presentación: **02.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2152702**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE AMINO-TIAZOLIL-PIRIMIDINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.**

30 Prioridad:
04.05.2007 US 915966 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
ASTRAZENECA AB
151 85 SÖDERTÄLJE, SE

72 Inventor/es:
ALMEIDA, Lynsie;
GUAN, Huiping;
IOANNIDIS, Stephanos;
LAMB, Michelle y
PENG, Bo

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 369 596 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de amino-tiazolil-pirimidina y su uso para el tratamiento del cáncer.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso. Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento y prevención de cánceres y al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos mieloproliferativos y cánceres.

Antecedentes de la Invención

10 La ruta de señalización JAK (cinasa asociada a Janus)/STAT (siglas en inglés de transductores de señales y activadores de transcripción) está implicada en diversos procesos hiperproliferativos y relacionados con el cáncer, que incluyen progresión de ciclo celular, apoptosis, angiogénesis, invasión, metástasis y evasión del sistema inmunológico (Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434).

15 La familia JAK consiste en cuatro tirosina cinasas no de receptor Tyk2, JAK1, JAK2, y JAK3, que juegan un papel crítico en la transducción de señales mediada por citocinas y por el factor de crecimiento. La unión de citocinas y/o el factor de crecimiento a receptor(es) superficial(es) de las células promueven la dimerización del receptor y facilita la activación de JAK asociadas a receptores por autofosforilación. La JAK activada fosforila el receptor, creando sitios de anclaje para proteínas de señalización que contienen el dominio SH2, en particular la familia de proteínas STAT (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b y 6). Las STATs unidas a receptores son por sí mismas fosforiladas por las JAKs, promoviendo su disociación del receptor, y la posterior dimerización y translocación al núcleo. Una vez en el núcleo, las STATs se unen al ADN y cooperan con otros factores de transcripción para regular la expresión de varios genes, que incluyen, pero no se limitan a, genes que codifican inhibidores de la apoptosis (p.ej. Bcl-XL, Mcl-1) y reguladores del ciclo celular (p.ej. Ciclina D1/D2, c-myc) (Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434).

25 A lo largo de la pasada década, se ha publicado una considerable cantidad de bibliografía científica que relaciona la señalización de JAK y/o STAT constitutiva con los trastornos hiperproliferativos y el cáncer. La activación constitutiva de la familia STAT, en particular STAT3 y STAT5, ha sido detectada en un amplio rango de cánceres y trastornos hiperproliferativos (Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324). Además, la activación aberrante de la ruta JAK/STAT proporciona un importante impulso proliferativo y/o antiapoptótico corriente abajo de muchas cinasas (p.ej. Flt3, EGFR) por cuya activación constitutiva han sido implicadas como impulsores clave en diversos cánceres y trastornos hiperproliferativos (Tibes et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 2550, 45, 357-384; Choudhary et al., International Journal of Hematology 2005, 82(2), 93-99; Sordella et al., Science 2004, 305, 1163-1167). Además, el daño en proteínas regulatorias negativas, tales como los supresores de las proteínas señalizadoras de citocinas (SOCS), también puede influir en el estado de activación de la ruta de señalización JAK/STAT en la enfermedad (JC Tan y Rabkin R, Pediatric Nephrology 2005, 20, 567-575).

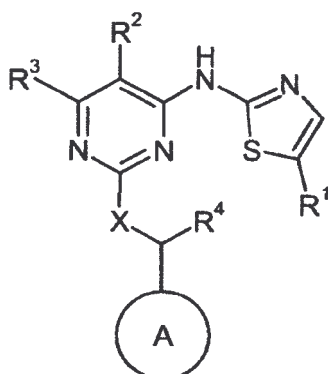
30 Se han identificado varias formas mutadas de JAK2 en diversas configuraciones de enfermedad. Por ejemplo, las translocaciones que dan como resultado la fusión del dominio de la cinasa JAK2 con un dominio de oligomerización, TEL-JAK2, Bcr-JAK2 y PCM1-JAK2, han sido implicadas en la patogénesis de diversas malignidades hematológicas (SD Turner y Alesander DR, Leukemia, 2006, 20, 572-582). Más recientemente, se detectó una única mutación adquirida que codifica una sustitución valina a fenilalanina (V617F) en JAK2 en un número significativo de pacientes de policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática, y en un menor grado, en varias otras enfermedades. La proteína JAK2 mutante es capaz de activar la señalización corriente abajo en ausencia de estimulación por citocinas, dando como resultado un crecimiento autónomo y/o hipersensibilidad a citocinas, y se cree que juega un papel crítico en el impulso de estas enfermedades (MJ Percy y McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93).

45 Las JAKs (en particular la JAK3) juegan importantes papeles biológicos en el campo inmunosupresor, y hay informes del uso de inhibidores de la cinasa JAK como herramientas para prevenir los rechazos de trasplantes de órganos (Changelian, P. S. et al, Science, 2003, 302, 875-878). Merck (Thompson, J. E. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1219-1223) e Incyte (solicitud de patente internacional WO 2005/105814) reportaron inhibidores de las JAK2/3 basados en imidazol con potencia de enzima a niveles nM únicos. Las publicaciones PCT de Vertex han descrito azaindoles como inhibidores de las JAK (solicitud de patente internacional WO 2005/95400). AstraZeneca ha publicado quinolina-3-carboxamidas como inhibidores de la JAK3 (solicitud de patente internacional WO 2002/92571).

55 Además de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals ha descrito compuestos de pirazol como inhibidores de GSK3, Aurora, etc. en las solicitudes de patente internacional WO 2002/50065, WO 2002/62789, WO 2003/027111 y WO 2004/37814; y AstraZeneca ha reportado compuestos de pirazol como inhibidores contra la cinasa del receptor IGF-1 - solicitud de patente internacional WO 2003/48133 - y Trk en las solicitudes de patente internacional WO 2005/049033, WO 2005/103010, WO 2006/082392. Las solicitudes de patente internacional WO 2007/049041, WO 2006/123113 y WO 2006/115452 describen todas ellas derivados de aminopirazolil-pirimidina para el tratamiento del cáncer.

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto por la misma los compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

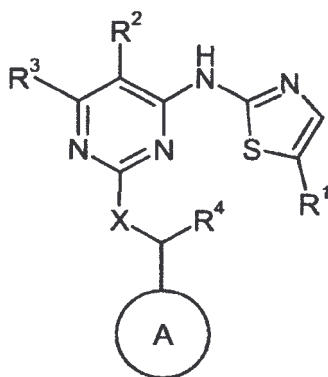
- 5 Se cree que los compuestos de la Fórmula (I) poseen actividad inhibitoria de las cinasas JAK, y son por consiguiente útiles por su actividad antiproliferación y/o proapoptótica, y en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere también a procedimientos para la fabricación de dicho compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para el uso en la producción de un efecto de antiproliferación y/o proapoptótico en animales de sangre caliente tales como el hombre. También, de acuerdo con la presente invención, los solicitantes proporcionan métodos para usar dicho compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer.

- 15 Se espera que las propiedades de los compuestos de la Fórmula (I) tengan valor en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer, inhibiendo las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2. Los métodos de tratamiento tienen como objetivo la actividad de las tirosina cinasas, particularmente la actividad de la familia JAK y más particularmente la actividad de la JAK2, que está implicada en diversos trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y procesos relacionados con el cáncer. Por tanto, se espera que los inhibidores de las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2, sean activos contra trastornos mieloproliferativos tales como leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y enfermedad neoplásica tal como carcinoma de la mama, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias, mielomas y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumor tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de la tirosina cinasa, particularmente los inhibidores de la familia JAK y más particularmente los inhibidores de la JAK2 sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

- 30 Además, se espera que los compuestos de la Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tengan valor en el tratamiento o profilaxis contra trastornos mieloproliferativos seleccionados de leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, linfoma y leucemia; particularmente mieloma, leucemia, cáncer ovárico, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

El **anillo A** se selecciona de 4-fluorofenilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, y 5-fluoropirimidin-2-ilo;

X es NH;

5 **R¹** se selecciona de -CN, metilo y -C(O)₂Me;

R² se selecciona de H, fluoro y cloro;

R³ se selecciona de H, metoxi, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo; y

R⁴ es metilo.

10 En esta memoria descriptiva, el prefijo C_{x-y}, usado en términos tales como alquilo C_{x-y} y similares (donde x e y son números enteros) indica el intervalo numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye alquilo C₁ (metilo), alquilo C₂ (etilo), alquilo C₃ (propilo e isopropilo) y alquilo C₄ (butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y t-butilo).

15 Alquilo - Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarbonados saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las referencias a grupos alquilo individuales tal como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tal como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente.

20 Alquenilo - Como se emplea en la presente memoria, el término "alquenilo" se refiere a radicales hidrocarbonados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" incluye, pero no se limita a, grupos tales como alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₄, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

25 Alquinilo - Como se emplea en la presente memoria, el término "alquinilo" se refiere a radicales hidrocarbonados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" incluye, pero no se limita a, grupos tales como alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₄, etinilo, 2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo y 5-hexinilo.

Halo - Como se emplea en la presente memoria, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término "halo" puede referirse a fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto, el término "halo" puede referirse a fluoro y cloro.

30 Carbociclilo - Como se emplea en la presente memoria, el término "carbociclilo" se refiere a un anillo carbonado mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3 a 12 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden estar opcionalmente reemplazados por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de "carbociclilo" incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, indanilo, naftilo, oxociclopentilo, 1-oxoindanilo, fenilo y tetralinilo. En un aspecto, "carbociclilo" se puede referir a ciclopropilo.

35 Heterociclilo - Como se emplea en la presente memoria, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo en el anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que pueden estar, a menos que se especifique de otro

modo, enlazados por carbono o nitrógeno, y de los cuales un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo $-\text{C}(\text{O})-$. Los átomos de azufre del anillo pueden estar opcionalmente oxidados para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden estar opcionalmente oxidados para formar N-óxidos. Los ejemplos ilustrativos del término "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, oxazolilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2H-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, quinolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridina-N-oxidilo y quinolina-N-oxidilo.

Heterociclilo de 5 o 6 miembros - En un aspecto, "heterociclilo" puede ser "heterociclilo de 5 o 6 miembros", lo que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo $-\text{C}(\text{O})-$. A menos que se especifique de otro modo, los grupos "heterociclilo de 5 o 6 miembros" pueden estar enlazados por carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden estar opcionalmente oxidados para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden estar opcionalmente oxidados para formar S-óxidos. Los ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 5 o 6 miembros" incluyen, pero no se limitan a, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, oxazolilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2H-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridina-N-oxidilo.

Heterociclilo de 6 miembros - En otro aspecto, "heterociclilo" y "heterociclilo de 5 o 6 miembros" puede ser "heterociclilo de 6 miembros", lo que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo $-\text{C}(\text{O})-$. A menos que se especifique de otro modo, los grupos "heterociclilo de 6 miembros" pueden estar enlazados por carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden estar opcionalmente oxidados para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden estar opcionalmente oxidados para formar S-óxidos. Los ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 6 miembros" incluyen, pero no se limitan a, 3,5-dioxopiperidinilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, 2H-piranilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo y pirimidinilo.

Heteroarilo de 6 miembros - En aún otro aspecto, "heterociclilo", "heterociclilo de 5 o 6 miembros", y "heterociclilo de 6 miembros" puede ser "heteroarilo de 6 miembros". El término "heteroarilo de 6 miembros" pretende hacer referencia a un anillo heterociclilo aromático, monocíclico, que contiene 6 átomos en el anillo. A menos que se especifique de otro modo, los grupos "heteroarilo de 6 miembros" están enlazados por carbono. Los ejemplos ilustrativos del término "heteroarilo de 6 miembros" incluyen, pero no se limitan a, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridinilo.

Donde está presente un grupo R particular (p.ej. R^{1a} , R^{10} , etc.) en un compuesto de la Fórmula (I) más de una vez, se pretende que cada selección para ese grupo R sea independiente en cada caso de cualquier selección en cualquier otro caso. Por ejemplo, el grupo $-\text{N}(\text{R})_2$ pretende abarcar: 1) aquellos grupos $-\text{N}(\text{R})_2$ en los que ambos sustituyentes R son los mismos, tales como aquellos en los que ambos sustituyentes R son, por ejemplo, alquilo C_{1-6} ; y 2) aquellos grupos $-\text{N}(\text{R})_2$ en los que cada sustituyente R es diferente, tales como aquellos en los que un sustituyente R es, por ejemplo, H, y el otro sustituyente R es, por ejemplo, carbociclilo.

A menos que se indique de otro modo, el átomo enlazante de un grupo puede ser cualquier átomo adecuado de ese grupo; Por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

Cantidad eficaz - Como se emplea en la presente memoria, la frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar significativa y positivamente los síntomas y/o dolencias a ser tratados (p.ej., proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un ingrediente activo para el uso en una composición farmacéutica variará con la dolencia particular que se trata, la gravedad de la dolencia, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el (los) ingrediente(s) activo(s) particular(es) que se emplea(n), el (los) excipiente(s)/vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) particular(es) utilizado(s), y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico asistente.

En particular, una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) para el uso en el tratamiento de cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente un animal de sangre caliente tal como el hombre, los síntomas de cáncer y enfermedades mieloproliferativas, para ralentizar la progresión del cáncer y enfermedades mieloproliferativas, o para reducir en pacientes con síntomas de cáncer y enfermedades mieloproliferativas el riesgo de empeoramiento.

Grupo saliente - Como se emplea en la presente memoria, la frase "grupo saliente" pretende hacer referencia a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo tal como un nucleófilo de amina, un nucleófilo de alcohol o un nucleófilo de tiol. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo, tales como cloro y bromo, y grupo sulfonilo, tales como metanosulfonilo y tolueno-4-sulfonilo.

Opcionalmente sustituido - Como se emplea en la presente memoria, la frase "opcionalmente sustituido" indica que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible que el grupo designado esté bien sustituido o bien sin sustituir. En el caso en el que se desee una sustitución, cualquier número de hidrógenos en el grupo designado puede ser

reemplazado por una selección de los sustituyentes indicados, a condición de que la valencia normal de los átomos en un sustituyente particular no sea excedida, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

Uno o más - En un aspecto, cuando un grupo particular es designado como opcionalmente sustituido con "uno o más" sustituyentes, el grupo particular puede estar sin sustituir. En otro aspecto, el grupo particular puede llevar un sustituyente. En otro aspecto, el grupo particular puede llevar dos sustituyentes. En aún otro aspecto, el grupo particular puede llevar tres sustituyentes. En aún otro aspecto, el grupo particular puede llevar cuatro sustituyentes. En un aspecto adicional, el grupo particular puede llevar uno o dos sustituyentes. En aún otro aspecto adicional, el grupo particular puede estar sin sustituir, o puede llevar uno o dos sustituyentes.

Farmacéuticamente aceptable - Como se emplea en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico sensato, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en correspondencia con una relación beneficio/riesgo razonable.

Grupo protector - Como se emplea en la presente memoria, el término "grupo protector" pretende hacer referencia a aquellos grupos usados para impedir que los grupos reactivos seleccionados (tales como grupos carboxi, amino, hidroxilo y mercapto) sufran reacciones no deseadas.

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, un grupo acilo; grupos alcanóilo tales como acetilo; grupos aroilo, tales como benzoílo; grupos sililo, tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo, tales como bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de hidroxilo anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanóilo o un grupo aroilo puede ser retirado, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo sililo tal como trimetilsililo puede ser retirado, por ejemplo, por fluoruro o por ácido acuoso; o un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede ser retirado, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen, pero no se limitan a, grupos acilo; grupos alcanóilo tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo; grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo; y grupos aroilo, tales como benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de amino anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo, puede ser retirado, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo puede ser retirado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede ser retirado, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo, que puede ser retirado por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina. Otro grupo protector adecuado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, que puede ser retirado por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético.

Los grupos protectores pueden ser retirados en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química, o pueden ser retirados durante una etapa de reacción o aislamiento posterior.

Los compuestos discutidos en la presente memoria, en muchos casos, se nombraron y/o comprobaron con ACD/Name de ACD/Labs®.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar sales de ácido o base farmacéuticamente aceptables estables, y en tales casos la administración de un compuesto como una sal puede ser apropiada. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etcétera. Asimismo, los grupos básicos que contengan nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga tales como los haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables no tóxicas, aunque también pueden ser útiles otras sales, tal como en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina a vacío o por liofilización o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

- 5 Algunos compuestos de la Fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y es de entender que la invención abarca todos los tales isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos. La invención se refiere además a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula (I).

Es de entender también que ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Es de entender que la invención abarca todas las tales formas solvatadas.

Otras realizaciones de la invención son las siguientes. Estas realizaciones adicionales se refieren a compuestos de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales sustituyentes específicos se pueden usar, donde sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o en adelante en la presente memoria.

15 **Anillo A**

En un aspecto adicional, el **Anillo A** se puede seleccionar de 4-fluorofenilo, 5-fluoropiridin-2-ilo y 5-fluoropirimidin-2-ilo.

En aún un aspecto adicional, el **Anillo A** puede ser 4-fluorofenilo.

En aún otro aspecto adicional, el **Anillo A** puede ser 5-fluoropiridin-2-ilo.

En un aspecto, el **Anillo A** puede ser 5-fluoropirimidin-2-ilo.

20 **X**

En otro aspecto, **X** puede ser -NH-.

R¹

En aún otro aspecto adicional, **R¹** puede ser metilo.

En aún otro aspecto adicional, **R¹** puede ser -C(O)₂Me.

- 25 En aún otro aspecto adicional, **R¹** se puede seleccionar de -CN, metilo y -C(O)₂Me.

R²

En aún otro aspecto, **R²** se puede seleccionar de H.

En un aspecto adicional, **R²** se puede seleccionar de H, fluoro y cloro.

En aún otro aspecto adicional, **R²** se puede seleccionar de fluoro.

- 30 En aún otro aspecto adicional, **R²** se puede seleccionar de cloro.

R³

En un aspecto adicional, **R³** se puede seleccionar de H, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo.

En aún otro aspecto adicional, **R³** se puede seleccionar de H, metoxi, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo.

- 35 En un aspecto, **R³** puede ser H.

En otro aspecto, **R³** puede ser morfolin-4-ilo.

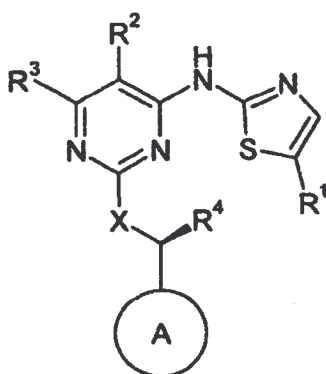
En aún otro aspecto, **R³** puede ser 4-metilpiperazin-1-ilo.

En un aspecto adicional, **R³** puede ser piperazin-1-ilo.

R⁴

- 40 En aún otro aspecto, **R⁴** puede ser metilo.

En aún otro aspecto, el compuesto de la Fórmula (I) puede ser un compuesto de la Fórmula (Ia):

**Fórmula (Ia)**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el Anillo A, X, R1, R2, R3, y R4 son como se definió anteriormente en la presente memoria.

Anillo A, X, R1, R2, R3 y R4

- 5 En aún otro aspecto, el **Anillo A** se puede seleccionar de 4-fluorofenilo, 5-fluoropiridin-2-ilo y 5-fluoropirimidin-2-ilo;
- R¹** se puede seleccionar de -CN, metilo y -C(O)₂Me;
- R²** se puede seleccionar de H, fluoro y cloro;
- R³** se puede seleccionar de H, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo; y
- R⁴** puede ser metilo.
- 10 En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de
- 5-Cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[(5-cloro-2-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]pirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;
- 5-Cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
- 15 *N*²-[(1*S*)-1-(5-Fluoro-piridin-2-il)-etil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*⁴-(5-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- N*²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
- N*²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
- 2-[(2-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]amino]-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;
- 2-[(2-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]amino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo; y
- 20 (S)-*N*²-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)-6-metoxi-*N*⁴-(5-metiltiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina.

Utilidad

JAK2

- Los compuestos de la Fórmula (I) tienen utilidad para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer inhibiendo las tirosina cinasas JAK, particularmente la familia JAK2. Los métodos de
- 25 tratamiento tienen como objetivo la actividad de las tirosina cinasas, particularmente la actividad de la familia JAK y más particularmente la actividad de la JAK2, que está implicada en diversos trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y procesos relacionados con el cáncer. Por tanto, se espera que los inhibidores de las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2, sean activos contra trastornos mieloproliferativos tales

- como leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y enfermedad neoplásica tal como carcinoma de la mama, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias, mielomas y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumor tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de la tirosina cinasa, particularmente los inhibidores de la familia JAK y más particularmente los inhibidores de la JAK2 sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.
- Se ha demostrado que los compuestos de la Fórmula (I) inhiben las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2, como determina el Ensayo JAK2 descrito en la presente memoria.
- Los compuestos de la Fórmula (I) también deberían ser útiles como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un producto farmacéutico potencial para inhibir las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2. Éstos serían proporcionados en kits comerciales que comprenderían un compuesto de esta invención.
- La actividad de las cinasas JAK2 se determinó midiendo la capacidad de las cinasas para fosforilar residuos de tirosina sintéticos dentro de un sustrato polipeptídico genérico usando una tecnología de Ensayo de Proximidad Luminiscente Amplificado (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).
- Para medir la actividad de las cinasas JAK2, se puede usar una enzima purificada disponible en el mercado. La enzima puede ser una JAK2 humana recombinante, marcada con His6 en el término C, aminoácidos 808-fin, (Número de Acceso en Genbank NM 004972) expresada por baculovirus en células Sf21 (Upstate Biotechnology MA). Después de la incubación de la cinasa con un sustrato biotinilado y trifosfato de adenosina (ATP) durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción de la cinasa se puede detener mediante la adición de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) 30 mM. La reacción se puede realizar en placas de microtitulación de 384 pocillos, y los productos de reacción se pueden detectar con la adición de Perlas Donadoras revestidas con estreptavidina y Perlas Aceptoras revestidas con anticuerpos específicos a la fosfotirosina usando el lector de placas EnVision Multilabel después de una incubación durante una noche a temperatura ambiente.

Sustrato peptídico	TYK2 (péptido biotinilado Tyr 1054/1055), Cell Signalling Technology #2200B. patrón de 402 μ M.
ATP Km	30 μ M
Condiciones de ensayo	enzima JAK2 150 pM, ATP 30 μ M, Tyk2 80 nM, MgCl ₂ 10 mM, tampón Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,025%
Incubación	60 minutos, temperatura ambiente
Condiciones de terminación/detección	HEPES 6,3 mM, EDTA 30 mM, 525 μ g/ml de BSA, NaCl 40 mM, triton® X-100 al 0,007%, 12 ng/ml de Perlas Donadoras, 12 ng/ml de Perlas Aceptoras
Incubación de detección	durante una noche, temperatura ambiente
Ajustes de fluorómetro	Excitación = 680 nm Emisión = 570 nm Tiempo de Excitación = 180 ms Tiempo Total de Medida = 550 ms

- Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula (I) pueden variar con el cambio estructural, se cree que, en general, la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula (I) puede ser demostrada a concentraciones CI_{50} (concentraciones para conseguir 50% de inhibición) o dosis a un nivel por debajo de 10 μ M.
- Cuando se ensayaron en un ensayo in-vivo basado en el ensayo descrito anteriormente, la actividad inhibitoria de las JAK de los siguientes ejemplos se midió a las siguientes CI_{50} S.

Ej.	CI ₅₀ (μM)
1	0,006
2	0,170
3	0,902
4	0,003
5	0,003
6	0,003
7	0,003
8	0,003
10	0,003

Por tanto, en un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento.

5 En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

10 En aún otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, acromegalia, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas, y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

15 En aún otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, linfoma y leucemia, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

20 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

25 En aún otro aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En aún otro aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

30 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, acromegalia, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas, y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

35 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide

5 con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, linfoma y leucemia, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

10 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de del cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

15 En aún otro aspecto adicional, donde se hace referencia al tratamiento (o profilaxis) del cáncer, se puede hacer referencia particularmente al tratamiento (o profilaxis) de nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretorio, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata refractario a las hormonas, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer de tiroides, incluyendo cáncer de tiroides papilar, mesotelioma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma, incluyendo fibrosarcoma congénito y osteosarcoma. Más en particular, se refiere al cáncer de 20 próstata. Además, más en particular, se refiere al SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. En un aspecto adicional puede referirse al cáncer de próstata refractario a las hormonas.

En aún otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diuyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar no recubiertas o recubiertas o para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de 45 recubrimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Las suspensiones acuosas contienen, de manera general, el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido o en la forma de partículas nano o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de 55 cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de

condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico); agentes colorantes; agentes aromatizantes; y/o agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

5 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un
10 antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ilustran agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por los mencionados ya anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes
15 edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas que se
20 encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.
25

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable, estéril, que se puede formular según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable, estéril, también puede ser una solución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente aceptable por vía
30 parenteral, no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo bien como aerosol que contiene gotitas sólidas finamente divididas o bien líquidas. Se pueden usar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos, volátiles y el dispositivo para el aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio
35 activo.

Para más información sobre formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1.990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 4 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5% a aproximadamente 98% en peso de la composición total. Las formas de dosificación individuales contendrán en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen
40 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1.990.

Como se ha establecido anteriormente, el tamaño de la dosis requerido para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración y de la intensidad de la enfermedad que se está tratando. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Por consiguiente, la dosis óptima puede ser determinada por el médico que está tratando a
50 cualquier paciente particular.

El tratamiento anticanceroso definido en la presente memoria puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

(i) Fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como los usados en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas que incluyen 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina,
55

daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina); e inhibidores de proteosoma (por ejemplo bortezomib [Velcade®]); y el agente anegrilida [Agrim®]; y el agente alfa-interferón;

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores descendentes de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, niloutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de tirosina cinasas tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de las plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, por ejemplo inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y por ejemplo inhibidores de proteína cinasa activada por mitógenos (MEK1/2) y por ejemplo inhibidores de proteína cinasa B (PKB/Akt), por ejemplo inhibidores de la familia de tirosina cinasas Src y/o la familia de tirosina cinasas Abelson (Abl) tales como AZD0530 y dasatinib (BMS-354825) y mesilato de imatinib (Gleevec™); y cualesquiera agentes que modifiquen la señalización de STAT;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina α v β 3 y angiostatina);

(vi) agentes del daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas anteriormente enumeradas, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) métodos de terapia génica, que incluyen por ejemplo propuestas para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, métodos de GDEPT (tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a los genes) tales como los que utilizan citosina-desaminasa, timidina-cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y métodos para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de multirresistencia a fármacos;

(ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, métodos que usan anticuerpos antiidiotípicos y métodos que usan los fármacos inmunomodulatorios talidomida y lenalidomida [Revlimid®]; y

(x) otros regímenes de tratamiento, que incluyen: dexametasona, inhibidores de proteasa (que incluyen bortezomib), isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), talidomida, revemid, Rituxamab, ALIMTA, inhibidores de la cinasa de Cephalon CEP-701 y CEP-2563, anticuerpos monoclonales anti-Trk o anti-NGF, terapia de radiación dirigida a objetivos con 1311-metayodobencilguanidina (1311-MIBG), terapia con anticuerpo monoclonal anti-G(D2) con o sin factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) después de quimioterapia.

Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en la presente memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de

ensayo in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de inhibidores de la JAK2 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

En cualquiera de la composición farmacéutica, procedimiento, método, uso, medicamento y rasgos de fabricación mencionados anteriormente de la presente invención, también se aplica cualquiera de las realizaciones alternativas de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria.

En un aspecto, la inhibición de la actividad de la JAK se refiere particularmente a la inhibición de la actividad de la JAK2.

Procedimiento

Si no se encuentran disponibles en el mercado, los materiales de partida necesarios para los procedimientos tales como los descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante procedimientos que se seleccionan entre las técnicas estándar de química orgánica, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o mediante técnicas que son análogas al procedimiento o a los procedimientos descritos en los Ejemplos.

Se apunta que muchos de los materiales de partida para los procedimientos de síntesis descritos en la presente memoria están disponibles en el mercado y/o están ampliamente descritos en la bibliografía científica, o se podrían preparar a partir de compuestos disponibles en el mercado usando adaptaciones de procedimientos descritos en la bibliografía científica. Se remite al lector adicionalmente a Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons 2001, para una guía general sobre las condiciones de reacción y reactivos.

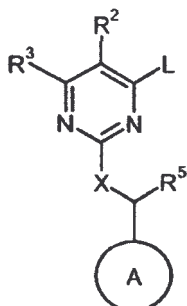
Se apreciará también que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente memoria, puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable son conocidos por los expertos en la técnica, ya que son métodos adecuados para tal protección. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, publicado por John Wiley and Sons, 1991) y como los descritos anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar de diversas maneras. Los Procedimientos y Esquema mostrados más adelante ilustran algunos métodos para sintetizar los compuestos de la Fórmula (I) y compuestos intermedios que se pueden usar para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I) (en la que el Anillo A, X, R¹, R², R³, y R⁴, a menos que se definan de otro modo, son como se definieron anteriormente en la presente memoria). Donde se muestra en un Esquema un disolvente o reactivo particular o es referido en el texto acompañante, es de entender que el químico de experiencia habitual en la técnica será capaz de modificar ese disolvente o reactivo según sea necesario. Los Procedimientos y Esquema no pretenden presentar una lista exhaustiva de métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I); por el contrario, también se pueden usar técnicas adicionales de las cuales tenga conocimiento el químico experto para la síntesis de los compuestos. Las reivindicaciones no pretenden estar limitadas a las estructuras mostradas en los Procedimientos y Esquema.

El químico experto será capaz de usar y adaptar la información contenida y referenciada en las referencias anteriores, y en los Ejemplos acompañantes en las mismas y también en los Ejemplos y Esquema de la presente memoria, para obtener los materiales de partida y productos necesarios.

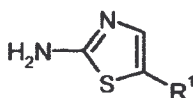
En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar por:

1) Procedimiento A - hacer reaccionar una pirimidina de la Fórmula (A):



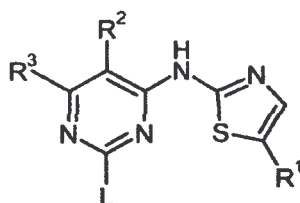
Fórmula (A)

con un compuesto de la Fórmula (B):



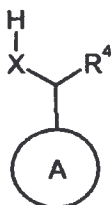
Fórmula (B); o

2) Procedimiento B - hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (C):



Fórmula (C)

con un compuesto de la Fórmula (D):



Fórmula (D);

5

y después, si es necesario :

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) retirar cualquier grupo protector y/o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable,

10

en donde L en cada caso puede ser el mismo o diferente, y es un grupo saliente como los descritos anteriormente en la presente memoria.

15

Procedimiento A - Los compuestos de la Fórmula (A) y los compuestos de la Fórmula (B) se pueden hacer reaccionar entre sí en presencia de un disolvente adecuado, los ejemplos del cual incluyen cetonas tales como acetona, alcoholes tales como etanol y butanol, e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y N-metilpirrolid-2-ona. Tal reacción se puede producir ventajosamente en presencia de una base adecuada, los ejemplos de la cual incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como carbonato de cesio o carbonato de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropilamina. La reacción se realiza ventajosamente a una temperatura en un intervalo de 0°C a reflujo.

20

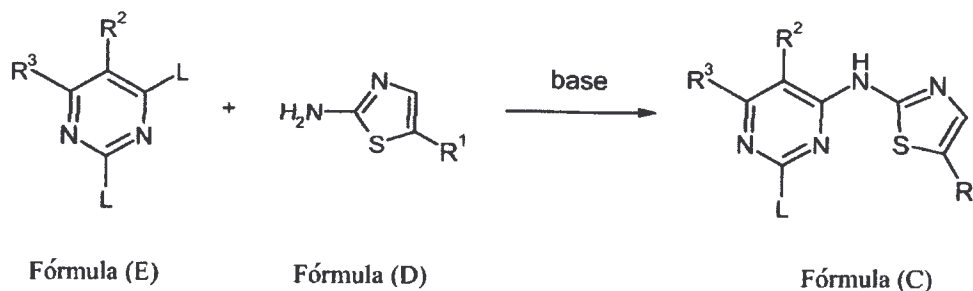
En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula (A) y los compuestos de la Fórmula (B) se pueden hacer reaccionar entre sí bajo condiciones de Buchwald estándar (por ejemplo véase J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 y 6066), con una base adecuada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de cesio, y bases orgánicas tales como t-butoxido de potasio. Tal reacción se puede producir ventajosamente en presencia de acetato de paladio y ligandos apropiados tales como BINAP. Los disolventes adecuados para una reacción tal incluyen disolventes aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno.

25

Procedimiento B - Los compuestos de la Fórmula (D) y los compuestos de la Fórmula (B) se pueden hacer reaccionar entre sí bajo condiciones similares a las descritas para la reacción de los compuestos de la Fórmula (A) con los compuestos de la Fórmula (B).

El compuesto de Fórmula (C) se puede preparar según el Esquema 1:

Esquema 1



en donde L en cada caso puede ser el mismo o diferente, y es un grupo saliente como los descritos anteriormente en la presente memoria.

5 Ejemplos

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos ilustrativos en los que, a menos que se indique de otro modo:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente o de la sala, es decir, en un intervalo de 18-25°C;
- 10 (ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, a menos que se indique de otro modo; la evaporación del disolvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (0,6 - 4 kPa) (4,5 - 30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;
- (iii) cromatografía significa cromatografía instantánea en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;
- 15 (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masas, y los tiempos de retención se dan para ilustración solamente;
- (v) los productos finales tienen espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos espectrales de masas;
- 20 (vi) los rendimientos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo de los procesos diligente; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vii) cuando se dan, los datos de RMN están en la forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinado a 300 MHz, en DMSO-d6 a menos que se indique de otro modo;
- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales;
- 25 (ix) la relación de disolventes se dio en términos de volumen : volumen (v/v).
- (x) "ISCO se refiere a cromatografía en columna instantánea en fase normal que usa cartuchos de gel de sílice precargados (12 g, 40 g, etc.) usados según las instrucciones del fabricante, obtenidas de ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, NE, EE.UU.
- 30 (xi) Una "columna Gilson" se refiere a una columna de HPLC de fase inversa YMC-AQC18 con una dimensión de 20 mm/100 y 50 mm/250 en H2O/MeCN con TFA al 0,1% como fase móvil, a menos que se indique de otro modo, y usada según las instrucciones del fabricante, obtenidas de Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, EE.UU.
- (xii) "Biotage" se refiere a cromatografía en columna instantánea en fase normal que usa cartuchos de gel de sílice precargados (12 g, 40 g, 80 g, etc.), usados según las instrucciones del fabricante, obtenidas de Biotage Inc, 1725 Discovery Drive Charlottesville, Virginia 22911, EE.UU.
- 35 (xiii) "SFC (cromatografía de fluidos supercrítica)" se refiere a SFC Analítica (ASC-1000 Analytical SFC System, con Detector de Matriz de Diodos) y/o SFC Preparativa (APS-1000 AutoPrep Preparative SFC), usadas según las instrucciones del fabricante, obtenidas de SFC Mettler Toledo AutoChem, Inc. 7075 Samuel Morse Drive Columbia MD 21046, EE.UU.
- 40 (xiv) El hidrogenador Parr o hidrogenadores de tipo agitador Parr son sistemas para tratar compuestos químicos con hidrógeno en presencia de un catalizador a presiones hasta 507 kPa (5 atmósferas) y temperaturas hasta 80 °C.

(xv) se han usado las siguientes abreviaturas:

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
DCM	diclorometano
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
DMF	N,N'-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo;
Et ₂ O	éter dietílico
Gc	cromatografía de gases
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LCMS	cromatografía líquida / espectroscopia de masa
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

Intermedio 1

2,5-Dicloro-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

5 A un matraz que contenía 2,4,5-tricloropirimidina (351 mg, 1,91 mmol) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina (218 mg, 1,91 mmol) en EtOH (0,35 M), se le añadió DIPEA (0,67 ml, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 25°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo (539 mg) lo suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. *m/z*: 262.

Intermedio 2

2-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Intermedio 1** usando 2,4,5-tricloropirimidina y 2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo. *m/z*: 306.

Intermedio 3

5-Fluoropiridina-2-carbonitrilo

15 Se calentó 2-bromo-5-fluoropiridina (93,0 g, 528 mmol), polvo de Zn (8,29 g, 127 mmol), cianuro de cinc (40,3 g, 343 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (11,7 g, 21,1 mmol) y Pd₂dba₃ (9,68 g, 10,6 mmol) en DMA anhidro (300 ml) a 95°C durante 3 horas. Después de ser enfriado hasta la temperatura ambiente, se añadió salmuera (100 ml) y éter (500 ml). El sólido formado se retiró por filtración y se lavó con éter (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con

salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Después de la retirada del disolvente, el residuo que resultó se purificó por cromatografía en columna (hexano-DCM = 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (49 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz) δ 8,82 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Intermedio 4

N-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida

Una disolución de MeMgBr (170,3 ml, 510,98 mmol) en éter se diluyó con 170 ml de THF anhidro y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota 5-fluoropiridina-2-carbonitrilo (**Intermedio 3**, 53,6 g, 425,82 mmol) en THF (170 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después se diluyó con DCM (170 ml). Se añadió gota a gota anhídrido acético (48,3 ml, 510,98 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo que resultó se purificó por cromatografía en columna (hexano : EtOAc = 2,5 : 1) dando el compuesto del título como un sólido blanco (26,6 g; 35%). ¹H NMR (400 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,08 (s, 3H). MS: Calculado: 180; Encontrado: [M+H]⁺ 181.

Intermedio 5

N-[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]acetamida

A una disolución de N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida (**Intermedio 4**, 11,0 g, 61,1 mmol) en MeOH (120 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano) benceno (ciclooctadieno)rodio (I) (0,441 g, 0,611 mmol). La disolución se transfirió a una bomba de alta presión y se cargó H₂ a 1,03 MPa. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo dentro una presión entre 0,82-1,03 MPa durante 7 horas. El disolvente se retiró y el residuo que resultó se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9,8 g, 88%). NMR (400 MHz) 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 4,4 y 8,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: Calculado: 182, Encontrado: [M+H]⁺ 183. Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak IA; 70:30 CO₂/MeOH), 95,3% ee.

Intermedio 6

[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo

Una disolución de N-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida (**Intermedio 5**, 11,0 g, 60,37 mmol), DMAP (1,48 g, 12,07 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (26,35 g, 120,7 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 50 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio monohidrato (5,19 g, 123,8 mmol) y agua (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con éter (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo que resultó se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 5 : 1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (13,6 g, 94%). NMR (400 MHz) 8,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: Calculado: 240, Encontrado: [M+H]⁺ 241.

Intermedio 7

[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]amina

A una disolución de [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 6**, 12,8 g, 53,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió una disolución de HCl/dioxano (107 ml, 4 N, 428 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró y se añadieron 50 ml de bicarbonato de sodio saturado. La disolución acuosa resultante se extrajo con éter (6 x 400 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (7,30 g, 98%) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz) 8,44 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,01 (q, 1H), 1,94 (b, 2H), 1,26 (d, 3H). MS: Calculado: 140; Encontrado: [M+H]⁺ 141.

Intermedio 8

5-Fluoropirimidina-2-carbonitrilo

Un vial para microondas de 10 ml se cargó con 2-cloro-5-fluoropirimidina (2,0 g, 15,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,549 g, 0,6 mmol), dppf (0,67 g, 1,21 mmol), cianuro de cinc (1,15 g, 9,81 mmol), y polvo de cinc (0,237 mg, 3,62 mmol). Se evacuó el matraz y se volvió a llenar con N₂, y dimetilacetamida anhidra. El vial se montó sobre un reactor de microondas Personal Chemistry y se calentó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con salmuera tres veces. Se obtuvo la capa orgánica y se evaporó a sequedad. El residuo seco se

purificó por cromatografía en gel de sílice (Por ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido cremoso (1,50 g, 80%). GC-MS: 123 (M); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,80 (s, 2H).

Intermedio 9

N-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida

- 5 A 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo (**Intermedio 8**, 1,0 g, 8,1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una disolución de MeMgBr (3,3 ml, 9,75 mmol) en éter gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió anhídrido acético (1,23 ml, 13,0 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 °C durante 1 hora. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo
- 10 que resultó se purificó por cromatografía en columna (hexano : EtOAc = 2,5 : 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,38 g; 26%). ¹H NMR (400 MHz) 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). MS: Calculado: 181; Encontrado: [M+H]⁺ 182.

Intermedio 10

N-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]acetamida

- 15 A N-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida (**Intermedio 9**, 0,10 g, 0,55 mmol) en MeOH (5 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S, 5S)-2,5-dietilfosfolano) benceno (ciclooctadieno)rodio (I) (0,04 g, 0,0055 mmol). La disolución se transfirió a una bomba de alta presión y se cargó H₂ a 1,03 MPa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró y el residuo que resultó se purificó por
- 20 cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,096 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz) 8,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 8,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: Calculado: 183, Encontrado: [M+H]⁺ 184. Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak IA; 95:5 de CO₂/MeOH), >99% ee.

Intermedio 11

[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo

- Una disolución de N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]acetamida (**Intermedio 10**, 0,20 g, 1,09 mmol), DMAP (0,027 g, 0,22 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,60 g, 2,73 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 50 °C durante 40 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,094 g, 2,24 mmol) y agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió éter (30 ml), se separó la capa
- 30 orgánica, se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo que resultó se purificó por cromatografía en columna (Hex : EtOAc = 5 : 1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,21 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz) 8,84 (s, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 1,35 (s, 12H). MS: Calculado: 241, Encontrado: [M+H]⁺ 242.

Intermedio 12

Hidrocloreuro de (1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina

- A una disolución de [(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 11**, 0,21 g, 0,87 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (1,3 ml, 5,2 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (cuantitativo). MS: Calculado: 141, Encontrado: [M+H]⁺ 142.

- 40 El Intermedio 12 también se puede preparar a partir de 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo (Intermedio 8):

Intermedio 12 (ruta de síntesis alternativa)

Hidrocloreuro de (1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina

- A una disolución de N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-(2R)-metilpropano-2-sulfonamida (**Intermedio 15**, 655 mg, 2,67 mmol) en dioxano seco (20 ml) se le añadió HCl (3,4 ml, 13,3 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (cuantitativo). MS: Calculado: 141, Encontrado: [M+H]⁺ 142.
- 45

Intermedio 13

5-Fluoropirimidina-2-carbaldehído

A una disolución de 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo (**Intermedio 8**, 1,0 g, 8,1 mmol) en THF anhidro a -78°C se le añadió una disolución de DIBAL-H (8,1 ml) a lo largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 horas, después de lo cual se añadió MeOH. Se dejó calentar la disolución hasta la temperatura ambiente, después de lo cual se añadió una disolución de HCl conc. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título (780 mg, 76%). MS: [M+H]⁺ 127.

Intermedio 14N-[(1Z y/o E)-(5-Fluoropirimidin-2-il)metilen]-2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución de 5-fluoropirimidina-2-carbaldehído (**Intermedio 13**, 1,55 g, 12,3 mmol) en DCM anhidro a temperatura ambiente se le añadió 2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida (1,79 g, 14,7 mmol) y sulfato de cobre (II) anhidro (1,96 g, 12,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 24 horas, el sólido se filtró a vacío, se lavó con DCM (3 x) y la evaporación de los disolventes proporcionó un aceite amarillo. El residuo que resultó se purificó por cromatografía en columna (Hex : EtOAc = 3 : 1) para dar el compuesto del título (1,94 g, 69%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,13 (s, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 0,99 (s, 9 H). MS: [M+H]⁺ 232.

Intermedio 15N-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-(2R)-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución de N-[(1Z y/o E)-(5-fluoropirimidin-2-il)metilen]-2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida (**Intermedio 14**, 1,94 g, 8,5 mmol) en THF anhidro a -20°C se le añadió lentamente una disolución de MeMgBr (9,3 mg, 9,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas, después de lo cual se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera, y se secó (MgSO₄). La evaporación de los disolventes a presión reducida a vacío proporcionó un aceite amarillo. El residuo que resultó se purificó por cromatografía de columna (100% de EtOAc) para dar el compuesto del título (660 mg, 50%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,89 (s, 2 H) 5,53 (d, 1 H) 4,43 - 4,65 (m, 1 H) 1,46 (d, 3 H) 1,11 (s, 9 H). MS: [M+H]⁺ 246.

Intermedio 164-(2,6-Dicloro-5-fluoropirimidin-4-il)morfolina

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (véase la Pub. PCT No. WO 05/049033, 2,0 g, 10 mmol), en etanol (100 ml), y se enfrió hasta -20°C. Se añadió gota a gota morfolina (0,95 g, 11 mmol) en EtOH (20 ml) a la mezcla de reacción en el curso de 1 hora. La reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. La fase orgánica se concentró, y el residuo fue recristalizado desde EtOH para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 86%). LC-MS, 252 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 6,76 (s, 1H), 3,69 (m, 8H).

Intermedio 174-Cloro-5-fluoro-N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(2,6-dicloro-5-fluoropirimidin-4-il)morfolina (**Intermedio 16**, 1,45 g, 5,75 mmol), hidrocloreuro de (1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (**Intermedio 12**, 1,23 g, 5,75 mmol), y DIPEA (4,0 ml, 23 mmol) en n-BuOH (20 ml). La reacción se calentó a 130°C durante una noche. La evaporación de los disolventes, seguido de purificación (ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc/hexanos con 1% de Et₃N) proporcionó el compuesto del título, 345 mg. LC-MS, 357 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 8,80 (s, 2H), 7,65 (br, 1H), 4,90 (br, 1H), 3,46 (br, 8H), 1,43 (d, 3H).

Intermedio 182,4-Dicloro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,4,6-tricloropirimidina (0,92 g, 5 mmol) y DIPEA (1,74 ml, 10 mmol) en EtOH (15 ml) y se enfrió hasta -20°C. Se añadió gota a gota 4-metilpiperazina (0,55 ml, 5 mmol) en EtOH (5 ml). La reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos y después a 0°C durante 1 hora. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche a esta temperatura. La evaporación de los disolventes a vacío dio un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 81%). LC-MS, 248 (M+1).

Intermedio 194-Cloro-N-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina

- 5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,4-dicloro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina (**Intermedio 18**, 0,50 g, 2 mmol), hidrocloreto de (1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (0,42 g, 2 mmol), y DIPEA (1,4 ml, 8 mmol) en n-BuOH (8 ml). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La evaporación de los disolventes, seguido de una purificación por cromatografía en columna (ISCO Combiflash con gradiente de DCM y MeOH con 1% de Et₃N). Se obtuvo una goma blanca (0,14 g, 20%). LC-MS, 351 (M+1).

Intermedio 204-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)morfolina

- 10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Intermedio 18** usando 2,4,6-tricloropirimidina y morfolina. LC-MS: 235 (M+1).

Intermedio 214-Cloro-N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina

- 15 Se hizo reaccionar 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (**Intermedio 20**) e hidrocloreto de (1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (**Intermedio 12**) usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Intermedio 19**, proporcionando el compuesto del título. *m/z*: 339.

Intermedio 224-Cloro-N-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina

- 20 Se hizo reaccionar 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (**Intermedio 20**) y [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 7**) usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Intermedio 19**, proporcionando el compuesto del título. *m/z*: 338.

Intermedio 232,6-Dicloro-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

- 25 A un matraz que contenía 2,4,6-tricloropirimidina (4,81 g, 26,2 mmol) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina (3,0 g, 26,2 mmol) en THF (0,2 M), se le añadió NaH (60% en peso en aceite mineral, 1,6 g, 39,4 mmol) con precaución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y el producto se recogió por filtración. *m/z*: 261.

Intermedio 246-Cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina

- 30 A una disolución de 2,6-dicloro-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidin-4-amina (**Intermedio 23**, 346 mg, 1,33 mmol) en n-BuOH (5 ml) se le añadió DIPEA (0,5 ml, 2,66 mmol) e hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (0,22 g, 1,33 mmol) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó. Los disolventes se retiraron a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna (30%→50% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g). *m/z*: 366.
- 35

Intermedio 252-Amino-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

- 40 A una disolución de una mezcla de 2-(*E* y *Z*)-3-metoxiacrilonitrilo (0,18 mmol, 1,51 ml) en MeCN (3 ml) se le añadió a 0°C y con precaución bromo (~1 ml, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añadió agua fría (12 ml). Después de una agitación vigorosa durante 1 h, se añadió NaOAc·3H₂O (16 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió tiourea (19,8 mmol) y la disolución se agitó durante 2 horas a 0°C, se añadió NaOAc·3H₂O (10,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche a esta temperatura. Se añadió lentamente NaOH 10 N (ac)

a la mezcla de reacción hasta el pH 4. El compuesto del título se recogió por filtración después de ser lavado con H₂O fría. LC-MS: 126 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 2H), 7,81 (s, 1H).

Intermedio 26

2-[(2,6-Dicloropirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

- 5 Se hizo reaccionar 2-amino-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (**Intermedio 25**) y 2,4,6-tricloropirimidina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Intermedio 23, proporcionando el compuesto del título. *m/z*: 272.

Intermedio 27

2-[(6-Cloro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]pirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

- 10 Se hizo reaccionar 2-[(2,6-dicloropirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (**Intermedio 26**) e hidrocloreto de (*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (**Intermedio 7**) usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Intermedio 24**, proporcionando el compuesto del título. *m/z*: 371.

Intermedio 28

2-[(6-Cloro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]pirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

- 15 Se hizo reaccionar 2-[(2,6-dicloropirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (**Intermedio 26**) e hidrocloreto de (*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (**Intermedio 12**) usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Intermedio 27, proporcionando el compuesto del título. *m/z*: 372

Intermedio 28

(*S*)-4-cloro-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)-6-metoxipirimidin-2-amina

- 20 Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-6-metoxipirimidina (**Intermedio 29**) e hidrocloreto de (1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (**Intermedio 12**) usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Intermedio 17, proporcionando el compuesto del título. LCMS: 284 [M+H]⁺

Intermedio 29

2,4-Dicloro-6-metoxipirimidina

- 25 Se enfrió 2,4,6-tricloropirimidina (1,82 g, 10 mmol) en THF (40 ml) a -40 °C. Se añadió NaOMe (20 ml, 0,5 M en MeOH) a la reacción gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 40 min adicionales y posteriormente se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de 1 h. El precipitado se retiró por filtración, y los volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS: 180 [M+H]⁺

Ejemplo 1

- 30 5-Cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina

- 35 Se cargó un recipiente de reacción para microondas con 2,5-dicloro-*N*-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidin-4-amina (**Intermedio 1**, 800 mg, 3,06 mmol), (1*S*)-1-(4-fluorofenil)etanamina (426 mg, 3,06 mmol) y DIPEA (1,07 ml, 6,12 mmol). Después se añadió *n*-butanol anhidro (0,5 M) y el tubo se selló y se calentó a 180 °C durante 10800 segundos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, dando un aceite marrón. La purificación por Gilson (10-50% MeCN/H₂O, 35 min) dio un aceite amarillo (221 mg). Después este material se volvió a purificar por SFC, dando el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,91 - 8,03 (s, 2 H) 7,37 (dd, 2 H) 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 5,19 (s a, 1H) 2,26 (s, 3 H) 1,42 (d, 3 H). *m/z*: 364.

Ejemplo 2

2-[(5-cloro-2-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]pirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

- 40 Se hizo reaccionar 2-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (**Intermedio 2**) y (1*S*)-1-(4-fluorofenil)etanamina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1**, proporcionando el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (s, 1 H) 7,46 (dd, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 5,30 (s a, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 1,49 (d, 3 H). *m/z*: 408.

Ejemplo 35-Cloro- N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina

Se hizo reaccionar 2,5-dicloro- N -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidin-4-amina (**Intermedio 1**) y [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 7**) usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1**, proporcionando el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 - 2,51 (m, 3 H) 4,77 - 5,06 (m, 1 H) 7,23 - 7,52 (m, 2 H) 7,57 - 7,77 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H). m/z : 365.

Ejemplo 45-Fluoro- N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Se cargó un recipiente de reacción para microondas con 4-cloro-5-fluoro- N -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 17**, 72 mg, 0,2 mmol), 5-metil-1,3-tiazol-2-amina (28 mg, 0,22 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,02 mmol), BINAP (25 mg, 0,04 mmol), CS_2CO_3 (228 mg, 0,7 mmol) en dioxano. La reacción fue desgasificada y se calentó a 95°C durante 6 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre DCM y H_2O . La capa de diclorometano se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice dos veces (por ISCO Combiflash con gradiente de MeOH y DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido pálido claro (47 mg, 52%). LC-MS, 435 ($M+1$). ^1H NMR (DMSO) δ 8,50 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,54 (d, 3H).

Ejemplo 5 N^2 -[(*S*)-1-(5-Fluoro-piridin-2-il)-etil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)- N^4 -(5-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-2,4-diamina

Se hizo reaccionar 4-cloro- N -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-amina (**Intermedio 19**) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 4**, proporcionando el compuesto del título. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (d, 3H). m/z 429.

Ejemplo 6 N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Se hizo reaccionar 4-cloro- N -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 21**) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 4**, proporcionando el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,66 (d, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 3,48 - 3,69 (m, 4 H) 3,73 - 3,93 (m, 4 H) 5,23 - 5,41 (m, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 8,77 (s, 2 H) 9,42 (s, 1 H). m/z : 417

Ejemplo 7 N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Se hizo reaccionar 4-cloro- N -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina (**Intermedio 22**) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1**, proporcionando el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 3H) 2,35 (s, 3H) 3,22 - 3,85 (m, 8H) 4,96 - 5,33 (m, 2H) 5,50 (s, 1 H) 7,06 (s, 1H) 7,45 (dd, 1 H) 7,56 - 7,75 (m, 1H) 8,47 (s, 1H). m/z 416.

Ejemplo 7 (ruta de síntesis alternativa) N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

A una disolución de 6-cloro- N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina (**Intermedio 24**, 200 mg) en *i*-AmOH (0,5 ml) se le añadió morfolina (5 ml) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O , la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó. Los disolventes se retiraron a presión reducida para dar un aceite. La purificación por Gilson (20-95% de MeCN/ H_2O , 35 min) proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 3H) 2,35 (s, 3H) 3,22 - 3,85 (m, 8H) 4,96 - 5,33 (m, 2H) 5,50 (s, 1 H) 7,06 (s, 1H) 7,45 (dd, 1 H) 7,56 - 7,75 (m, 1H) 8,47 (s, 1H). m/z : 416.

Ejemplo 82-[(2-{(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil}amino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

5 Se hizo reaccionar 2-[(6-cloro-2-{(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil}amino)pirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (**Intermedio 27**) y morfolina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7**, proporcionando el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,62 (s, 3 H) 3,27- 3,97 (m, 8 H) 5,14 - 5,49 (m, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 7,59 - 7,74 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H). *m/z*: 427,

Ejemplo 92-[(2-{(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil}amino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

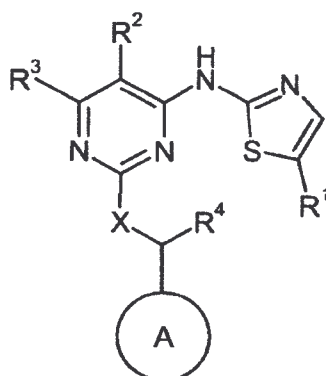
10 Se hizo reaccionar 2-[(6-cloro-2-{(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil}amino)pirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (**Intermedio 28**) y morfolina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7**, proporcionando el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 (d, 3 H) 3,05 - 4,23 (m, 8 H) 4,71 - 4,91 (m, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,57 (s, 2 H). *m/z*: 428.

Ejemplo 10(S)-N²-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)-6-metoxi-N⁴-(5-metiltiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina

15 Se hizo reaccionar (S)-4-cloro-N-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)-6-metoxipirimidin-2-amina (**Intermedio 28**) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 4**, proporcionando el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,91 (s, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 5,38 (s, 1 H) 5,18 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 1,56 (d, 3 H). LCMS: 362 [M+H]⁺

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):

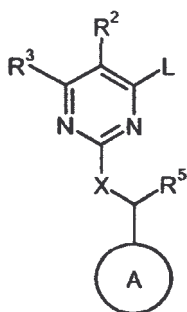


Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

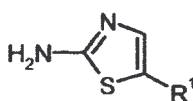
- 5 El **Anillo A** se selecciona de 4-fluorofenilo, 5-fluoropiridin-2-ilo y 5-fluoropirimidin-2-ilo;
- X** es -NH-
- R¹** se selecciona de -CN, metilo, y -C(O)₂Me;
- R²** se selecciona de H, fluoro y cloro;
- R³** se selecciona de H, metoxi, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo; y
- 10 **R⁴** es metilo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de
- 5-Cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[(5-cloro-2-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]pirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;
- 5-Cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina;
- 15 5-Fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
- N*²-[(*S*)-1-(5-Fluoro-piridin-2-il)-etil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*⁴-(5-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- N*²-[(1,*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
- N*²-[(1,*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
- 2-[(2-[(1,*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]amino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;
- 20 2-[(2-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]amino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo; y
- (*S*)-*N*²-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)-6-metoxi-*N*⁴-(5-metiltiazol-2-il)pirimidina-2,4-diamina.

3. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para uso como medicamento.
4. El uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
5. El uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, acromegalia, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
6. El uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la fabricación de un medicamento para tratar leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, linfoma y leucemia, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
7. El uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
8. El uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
9. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para el uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
10. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para el uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, acromegalia, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, en un animal de sangre caliente tal como el hombre..
11. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para el uso en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, linfoma y leucemia, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
12. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
13. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para el uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (A):



Fórmula (A)

con un compuesto de la Fórmula (B):



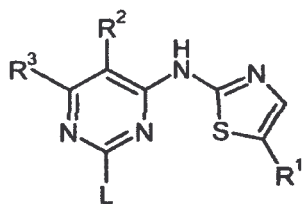
Fórmula (B);

y después, si fuera necesario:

- 5 i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) separar todos los grupos protectores; y/o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable,

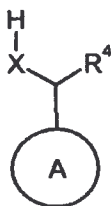
en donde L es un grupo saliente.

- 10 16. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (C):



Fórmula (C)

con un compuesto de la Fórmula (D):



Fórmula (D);

- 15 y después de eso, si fuera apropiado:

- i. convertir un compuesto de la Fórmula (I) en otro compuesto de la Fórmula (I);

- ii. retirar cualesquiera grupos protectores; y/o
 - iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable,
- en donde L es un grupo saliente.