

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 473**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06848055 .7**
96 Fecha de presentación: **20.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1979348**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Compuestos antivirales**

30 Prioridad:
21.12.2005 US 752473 P
20.12.2006 US 613810

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:
**BETEBENNER, David, A.;
DEGOEY, David, A.; MARING, Clarence, J.;
KRUEGER, Allan, C.; IWASAKI, Nobuhiko;
ROCKWAY, Todd, W.; COOPER, Curt, S.;
ANDERSON, David, D.; DONNER, Pamela, L.;
GREEN, Brian, E.; KEMPF, Dale, J.;
LIU, Dachun; MCDANIEL, Keith, F.;
MADIGAN, Darold, L.; MOTTER, Christopher, E.;
PRATT, John, K.; SHANLEY, Jason, P.;
TUFANO, Michael, D.; WAGNER, Rolf;
ZHANG, Rong; MOLLA, Akhteruzzaman;
MO, Hongmei; PILOT-MATIAS, Tami, J.;
MASSE, Sherie, VL.; CARRICK, Robert, J.;
HE, Weping; LU, Liangjun y
GRAMPOVNIK, David, J.**

74 Agente/Representante:
No consta

ES 2 378 473 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antivirales

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad e incorpora en este documento por referencia el contenido completo de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/752.473, presentada el 21 de diciembre de 2005.

Campo

- 10 La presente invención se refiere a compuestos eficaces en la inhibición de la replicación del virus de la Hepatitis C ("VHC"). La presente invención también se refiere a métodos para preparar tales compuestos, composiciones que comprenden tales compuestos, intermedios para la síntesis de tales compuestos y métodos para usar tales compuestos/composiciones para el tratamiento de infección por VHC o afecciones/síntomas asociados con la misma. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos para la fabricación de medicamentos
15 para el tratamiento de infección por VHC.

Antecedentes

- 20 VHC, un patógeno humano, es un virus de ARN que pertenece al género de *Hepacivirus* en la familia Flaviviridae. Como es característico de todos los otros miembros de la familia Flaviviridae, el VHC tiene viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de hebra positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas en una fase abierta de lectura, sencilla, ininterrumpida. La fase abierta de lectura comprende aproximadamente 9500 nucleótidos que codifican una poliproteína grande única de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína central, proteínas de envoltura E1 y E2, una proteína de unión a membrana p7 y las
25 proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Una proteasa celular escinde la proteína viral en el punto de unión NS2-NS3 lo que permite que una proteasa viral (proteasa NS3) medie en escisiones posteriores. La proteína NS3 también muestra actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS2 y NS4A pueden, también, estar implicadas en actividad proteolítica. NS5A es una fosfoproteína implicada en replicación. NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN. La Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0265792, publicada el 30
30 de diciembre de 2004, menciona que la inhibición de las proteínas no estructurales anteriormente mencionadas puede inhibir la replicación del VHC.

- La infección por VHC está asociada con patología de hígado progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La enfermedad de hígado de etapa final asociada con VHC es la indicación más frecuente para trasplante de hígado entre adultos. La hepatitis C crónica puede tratarse con una inyección una vez por semana de peginterferón-alfa en combinación con ribavirina diaria. El peginterferón alfa es interferón alfa unido a polietilenglicol para ralentizar la eliminación del fármaco del cuerpo. Esto da como resultado un aumento de la conformidad y actividad antiviral clínicamente superior en comparación con tratamientos de inyecciones diarias de interferón alfa. Sigue habiendo limitaciones sustanciales de eficacia y tolerabilidad puesto que muchos usuarios padecen efectos
35 secundarios y la eliminación viral del cuerpo es con frecuencia inadecuada.

- Se han realizado intentos de diseñar fármacos que inhiban específicamente funciones del virus de la hepatitis C. La Patente de Estados Unidos N° 6.323.180 de Boehringer Ingelheim menciona compuestos tripeptídicos como inhibidores de serina proteasa de VHC propuestos para tratamiento de infección por VHC.
45

- Otro enfoque es ISIS-14803 (Isis Pharmaceuticals), un inhibidor antisentido complementario de una secuencia conservada del ARN de virus de la hepatitis C. Esta molécula se une al ARN viral e inhibe la expresión de proteínas requeridas para replicación.

- 50 La inhibición de traducción de VHC, por un ARN de levadura que se une a polipéptidos celulares y evita su interacción con el sitio de entrada de ribosoma interno viral (IRES), se describe en Das *et al*, J. VIROLOGY, 72(7): 5638-5647 (1998).

- Se han propuesto compuestos heterocíclicos bicíclicos fusionados para diversos usos relacionados con ciencias de la vida. Los ejemplos de tales compuestos heterocíclicos incluyen compuestos de naftiridina, piridopirimidina, pirimidopirimidina, pirazolopirimidina y tiazolo/tienopirimidina.
55

- Los compuestos bicíclicos fusionados de tipo naftiridina se han investigado para usos en tratamiento de enfermedad. Por ejemplo, el documento WO 93/13097 de Boots, publicado el 8 de julio de 1993, menciona compuestos de [1,8]naftiridina, tales como clorhidrato de etil 4-(4-metoxi-anilino)-6-etoxi-7-metil-1,8-naftiridina-3-carboxilato, propuestos para su uso como agentes antirreumático. El documento WO 95/00511 de Boots, publicado el 5 de enero de 1995, menciona 4-aminopiridinas fusionadas con anillo sustituido, tales como 3-etoxi-5-(2-etoxi-5-piridilamino)-2-metil-1,8-naftiridina, propuestos para su uso como agentes antirreumáticos. El documento WO 98/13350 de Zeneca, publicado el 2 de abril de 1998, menciona compuestos de [1,8]naftiridina, tales como clorhidrato de 2-acetamido-5-(2-fluoro-5-hidroxi-4-metil-anilino)-1,8-naftiridina, propuestos como agentes antiangiogénicos. El documento WO 2004/055004 de Neurogen, publicado el 1 de julio de 2004, menciona compuestos de naftiridina como moduladores
60
65

del receptor de capsaicina, siendo compuestos específicos ácido 5-(4-trifluorometilfenilamino) -2-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,6] naftiridina-7-carboxílico y ácido 2-metoximetil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,8] naftiridina-3-carboxílico.

5 Se han investigado compuestos bicíclicos fusionados de tipo piridopirimidina para diversos usos de tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, el documento WO 98/05661 de Pfizer, publicado el 12 de febrero de 1998, menciona compuestos de piridopirimidina sustituidos, tales como [8-(1-etil-propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-4il]-(2,4,6-trimetilfenil)-amina, como antagonistas del factor (hormona) de liberación de corticotropina CRF (CRH) propuestos para el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer y obesidad. El documento WO 98/23613 de Pfizer, publicado el 4 de junio de 1998, menciona compuestos de pirimidina bicíclicos fusionados, incluyendo compuestos de piridopirimidil-aminofenilo, tales como (3-etinil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina, propuestos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. La Patente de Estados Unidos N° 6.169.091 de Glaxo Wellcome expedida el 2 de enero de 2001, menciona compuestos heteroaromáticos bicíclicos, tales como 4-(4-benciloxianilino)pirido[2,3-d]-pirimidina, como inhibidores de tirosina quinasa propuestos para el tratamiento de fibrosis, inflamación, enfermedades del sistema nervioso y cáncer. El documento WO 01/32632 de Eli Lilly, publicado el 10 de mayo de 2001, menciona compuestos de pirimidina 4-sustituidos, incluyendo clorhidrato de 2-trifluorometil-4-[2-(2-(2-clorofenil)etilamino)pirido-2,3-d]pirimidina, como antagonistas de mGluRI propuestos para el tratamiento de trastornos neurológicos asociados con disfunción de glutamato tales como convulsiones, migraña, psicosis, ansiedad y dolor. El documento WO 01/57040 de Abbott Laboratories publicado el 9 de agosto de 2001, menciona compuestos de 4-aminopirido [2,3-d] pirimidina 6,7-disustituida, tales como 4-amino-6-(4-metilfenil)-7-(4-bromofenil)pirido[2,3-d]pirimidina, como inhibidores de adenosina quinasa propuestos para tratamiento de dolor e inflamación. El documento WO 2004/055004 de Neurogen, publicado el 1 de julio de 2004, menciona compuestos de piridopirimidinil-aminofenilo, tales como ácido 2-metil-2-{4-[2-metil-7-(3-metil-piridin-2-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenil}-propiónico, como moduladores del receptor de capsaicina. La Patente de Estados Unidos N° 6.395.733 de Pfizer, expedida el 28 de mayo de 2002, menciona compuestos de pirimidina fusionada con anillo heterocíclico, tales como 3-cloro-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina, propuestos para el tratamiento de enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer.

30 Se han investigado compuestos bicíclicos fusionados de tipo pirimidopirimidina para usos tanto de control de plagas como de tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.350.749 de Dow Elanco, expedida el 27 de septiembre de 1994, menciona compuestos de pirimido [2,3-d] pirimidina 4-sustituida propuestos para su uso como fungicidas, insecticidas y acaricidas. El documento WO 95/19774 de Warner-Lambert, publicado el 27 de julio de 1995, menciona compuestos de pirimidopirimidina, tales como 4-bencilamino-7-metilaminopirimido[4,5-d]pirimidina, como inhibidores de tirosina quinasa propuestos para tratamiento de cáncer, reestenosis vascular y psoriasis.

40 Se han investigado compuestos bicíclicos fusionados de tipo tienopirimidina para diversos usos de tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, el documento WO 95/19774 de Warner-Lambert, publicado el 27 de julio de 1995, menciona compuestos de pirimidina heterocíclica fusionada, incluyendo 4-(3-bromoanilino)tieno[2,3-d]pirimidina, como inhibidores de tirosina quinasa propuestos para tratamiento de cáncer, reestenosis vascular y psoriasis. La Patente de Estados Unidos N° 6.169.091 de Glaxo Wellcome, expedida el 2 de enero de 2001, menciona compuestos heteroaromáticos bicíclicos tales como clorhidrato de 5-metil-4-(4-fenoxianilino)tieno[2,3-d]pirimidina como inhibidores de tirosina quinasa, propuestos para tratamiento de fibrosis, inflamación, enfermedades del sistema nervioso y cáncer. El documento WO 01/32632 de Eli Lilly, publicado el 10 de mayo de 2001, menciona compuestos de pirimidina 4-sustituida, tales como clorhidrato de 6-metil-4-[2,6-diclorobenciltio)etilamino]tieno[2,3-d]pirimidina, como antagonistas de mGluRI propuestos para tratamiento de trastornos neurológicos asociados con disfunción de glutamato tales como convulsiones, migraña, psicosis, ansiedad y dolor.

50 El documento WO 2004/014852 de Bristol-Myers Squibb, publicado el 19 de febrero de 2004, menciona iminotiazolidinonas, incluyendo derivados bicíclicos fusionados de 2-(4-aminofenil)-5H-tiazolo[2,3-b]quinazolin-3-ona, como inhibidores de proteína NS5A propuestos para prevenir la replicación de VHC.

55 El documento WO 2004/014313 de Bristol-Myers Squibb, publicado el 19 de febrero de 2004, menciona terapias de combinación para el tratamiento de enfermedades virales, incluyendo compuestos anti-VHC que inhiben la proteína NS5A, de iminotiazolidinona en combinación con otros agentes capaces de interferir en la función de VHC.

Sumario

60 La presente invención presenta compuestos que tienen las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), tautómeros de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros. Estos compuestos, tautómeros o sales pueden usarse, de forma individual o en combinación con otros fármacos o agentes, para inhibir la replicación de VHC u otros virus. Estos compuestos, tautómeros o sales también pueden usarse, de forma individual o en combinación con otros fármacos o agentes, para interrumpir las funciones de VHC u otros virus.

65 La presente invención también presenta composiciones que comprenden los compuestos, tautómeros o sales de la

presente invención. Una composición de la presente invención puede incluir uno o más compuestos, tautómeros o sales de la presente invención. Una composición de la presente invención puede también incluir uno o más agentes antivirales o terapéuticos adicionales.

5 Además, la presente invención presenta métodos para usar los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención, o composiciones que los comprenden, para inhibir la replicación de VHC u otros virus. Estos métodos comprenden poner en contacto VHC u otro virus, o células afectadas con VHC o dicho otro virus, con una cantidad eficaz de un compuesto, tautómero o sal de la presente invención, inhibiendo de este modo la replicación de VHC o dicho otro virus.

10 La presente invención presenta adicionalmente métodos para usar los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención, o composiciones que los comprenden, para inhibir la proliferación o transmisión de VHC u otros virus. Estos métodos comprenden poner en contacto VHC u otro virus, o poner en contacto células infectadas con VHC u otro virus, con una cantidad eficaz de un compuesto, tautómero o sal de la presente invención, inhibiendo de este modo la proliferación o transmisión de VHC o dicho otro virus.

15 Además, la presente invención presenta métodos para usar los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención, o composiciones que los comprenden, para tratar VHC u otras infecciones virales. Estos métodos comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto, tautómero o sal de la presente invención, reduciendo de este modo el nivel en sangre o tejido de VHC u otros virus en el paciente.

20 La presente invención también presenta uso de los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento de VHC u otras infecciones virales.

25 Además, la presente invención presenta procesos para preparar los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención e intermedios empleados en estos procesos.

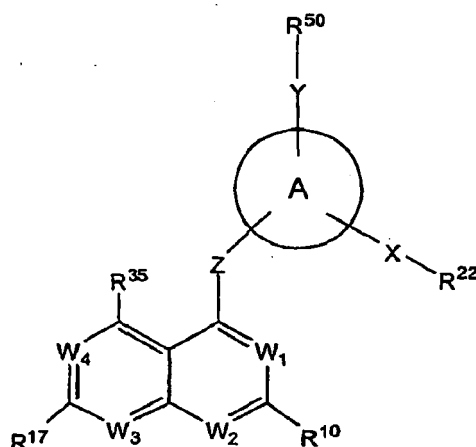
30 Otras características, objetos y ventajas de la presente invención resultan evidentes en la descripción detallada a continuación. Debería entenderse, sin embargo, que la descripción detallada, aunque indica realizaciones preferidas de la invención, se proporciona solamente como ilustración, no como limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada.

35 Descripción detallada

La siguiente descripción tienen naturaleza ejemplar y no pretende limitar la presente divulgación, solicitud o usos.

40 Compuestos

La presente invención presenta compuestos de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. La Fórmula I, tautómeros de la misma y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, son únicamente parte de la presente invención



45 , en lo que respecta a la aplicación de las restricciones de [0035].

cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄
cada Z

se selecciona independientemente entre N o C(R³³);
es un enlace, -CR⁴¹ R⁴¹- o -NR⁴¹-, donde R⁴¹ y R⁴¹ se

<p>A</p> <p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>cada R¹⁰, R¹⁷, R³³ y R³⁵</p> <p>X</p> <p>R²²</p> <p>Y</p> <p>R⁵⁰</p>	<p>selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo; es un carbociclilo o heterociclilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸, donde R¹⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, -L_S-O-R_S, L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S-C(=NR_S)N-(R_SR_S'), L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S', -L_S-N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)SO₂R_S', -L_S-SO₂N(R_SR_S') y -L_S-N-(R_S)SO₂N(R_SR_S');</p> <p>se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S', -L_S-S(O)R_S-L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)N(R_S-R_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S-C(=NR_S)N(R_S-R_S'), -L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S', -L_S-N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)SO₂R_S', -L_S-SO₂N(R_SR_S'), -L_E-Q-L_E-(carbociclilo C₃-C₁₈) y -L_E-L_E-(heterociclilo M₃-M₁₈);</p> <p>se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -L_S-O-, -L_S-S-, -L_S-C(O)-, L_S-N(R_S)-, -L_S-N(R_S)C(O)-, -L_S-C(O)N(R_S)-, -L_S-N(R_S)C(O)O-, -L_S-OC(O)N(R_S)-, -L_S-N(R_S)C(O)N(R_S)-, -L_S-C(=NR_S)N(R_S)-, -L_S-N(R_S)C(=NR_S)-, -L_S-S(O)-, -L_S-SO₂-, -L_S-C(O)O- y -L_S-OC(O)-;</p> <p>es carbociclilo o heterociclilo y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, donde R²⁶ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S-C(=NR_S)N(R_S-R_S'), -L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S', -L_S-N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N=C(NR_SR_S')(NR_SR_S'), -L_S-N(R_S)SO₂R_S', -L_S-SO₂N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)SO₂N(R_SR_S'), -L_E-Q-L_E-(carbociclilo C₃-C₁₈) y L_E-Q-L_P-(heterociclilo M₃-M₁₈); o R²² es alquilo, alquenilo o alquinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, o R²² es hidrógeno;</p> <p>se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -O-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -OS(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)-, -C(O)N(R¹⁵)O-, -N(R¹⁵)C(O)O-, -C(O)N(R¹⁵)N(R¹⁵)-, -S-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(S)-, -N(R¹⁵)S(O)-, -N(R¹⁵)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹⁵)-, -S(O)N(R¹⁵)-, -C(S)N(R¹⁵)O- y -C(S)N(R¹⁵)N(R¹⁵)-, donde cada uno de R¹⁵ y R¹⁵ⁱ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo;</p> <p>es -L¹-A¹, donde A¹ se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo y alquinilo, y L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo, alquenileno y alquinileno, donde A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰, y R³⁰ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S-C(=NR_S)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S', -L_S-N-(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_S-</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5	N(R _S)SO ₂ R _S , -L _S -SO ₂ N(R _S -R _{S'}), -L _S -N(R _S)SO ₂ N(R _S ,R _{S''}), -L _E -Q-L _E -(carbociclilo C ₃ -C ₁₈) y -L _E -Q-L _E -(heterociclilo-M ₃ -M ₁₈), y donde L ¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R ³⁸ , y R ³⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alcoxi, tioalcoxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilamino, alcoxycarbonilamino, -L _S -O-R _S , -L _S -S-R _S , -L _S -C(O)R _S , -L _S -OC(O)R _S , -L _S -C(O)OR _S , -L _S -N(R _S -R _{S'}), -L _S -C(=NR _S)R _{S'} , -L _S -S(O)R _S , L _S -SO ₂ R _S , -L _S -C-(O)N(R _S R _{S'}), -L _S -N(R _S)C(O)R _{S'} , -L _S -C(=NR _S)N(R _S -R _{S''}), -L _S -N(R _S)C(=NR _S)R _{S''} , -L _S -N(R _S)C(O)N(R _S ,R _{S''}), -L _S -N(R _S)SO ₂ R _S , -L _S -SO ₂ N(R _S R _{S'}), -L _S -N(R _S)SO ₂ N-(R _S R _{S''}), carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, -L _E -Q-L _E -(carbociclilo C ₃ -C ₁₈) y -L _E -Q-L _E -(heterociclilo M ₃ -M ₁₈);
10	L _S se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo, alquenileno y alquinileno;
15	cada R _S , R _{S'} y R _{S''} se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi-alquilo, tioalcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alcoxycarbonilamino y alcoxycarbonilaminoalquilo;
20	L _E se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo, alquenileno y alquinileno;
25	Q se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo, alquenileno, alquinileno, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R _S)-, -N(R _S)C(O)-, -C(O)N(R _S)-, -N(R _S)C(O)O-, -OC(O)N(R _S)-, -N(R _S)C-(O)N(R _S)-, -C(=NR _S)N(R _S)-, -N(R _S)C(=NR _S)-, -S-(O)-, -SO ₂ -, -O-SO ₂ -, -SO ₂ -O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- y -OC(O)-;
30	cada R ¹⁰ , R ¹⁵ , R ^{15'} , R ¹⁷ , R ¹⁸ , R ²⁶ , R ³⁰ , R ³³ , R ³⁵ , R ³⁸ , R ⁴¹ y R ^{41'} está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido; y
35	cada resto carbociclilo C ₃ -C ₁₈ y heterociclilo M ₃ -M ₁₈ en -L _E -Q-L _E -(carbociclilo C ₃ -C ₁₈) y -L _E -Q-L _E -(heterociclilo M ₃ -M ₁₈) está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, alcoxialquilo, tioalcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alcoxycarbonilamino y alcoxycarbonilaminoalquilo.
40	En una realización, la presente invención presenta compuestos que tienen Fórmula I, tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, donde:
45	cada uno de W ₁ , W ₂ , W ₃ y W ₄ se selecciona independientemente entre N o C(R ³³);
50	Z es un enlace, -CR ⁴¹ R ^{41'} , o -NR ⁴¹ , donde cada uno de R ⁴¹ y R ^{41'} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ y alquinilo C ₂ -C ₆ ;
55	A es un carbociclilo o heterociclilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R ¹⁸ , donde R ¹⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , alquinilo C ₂ -C ₆ , -L _S -O-R _S , -L _S -S-R _S , -L _S -
60	
65	

- 5 fosfato, azido, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=N-R_S)R_S', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S, -L_S-C(=NR_S)N(R_SR_S''), -L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S', -L_S-N(R_S)C(O)N(R_SR_S''), -L_S-N(R_S)SO₂-R_S', -L_S-SO₂N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)SO₂N(R_SR_S''). carbocicliilo, heterocicliilo, carbocicliilalquilo C₁-C₆, heterocicliilalquilo C₁-C₆, -L_E-Q-L_E'-(carbocicliilo C₃-C₁₈) y L_E-Q-L_E'-(heterocicliilo M₃-M₁₈);
- 10 L_S se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ y alquinilenilo C₂-C₆;
- 15 cada R_S, R_S' y R_S'' se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ y alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;
- 20 cada L_E y L_E' se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ y alquinilenilo C₂-C₆;
- 25 Q se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilenilo C₂-C₆, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, -C(O)N(R_S)-, N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N(R_S)-, -C(=NR_S)N(R_S)-, -N(R_S)C(=NR_S)-, -S(O)-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂-O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- yd-OC(O)-;
- 30 cada uno de R¹⁰, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸, R⁴¹, y R^{41'} está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido; y
- 35 cada carbocicliilo C₃-C₁₈ y resto heterocicliilo M₃-M₁₈ en -L_E-Q-L_E'-(carbocicliilo C₃-C₁₈) y -L_E-Q-L_E'-(heterocicliilo M₃-M₁₈) está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ y alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆.
- 40 En un ejemplo de esta realización, W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³) y Z es -NR⁴¹-
- 45 En otro ejemplo de esta realización, A es un carbocicliilo C₅-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.
- 50 En otro ejemplo más de esta realización, A es un heterocicliilo M₅-M₆ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.
- 55 En otro ejemplo adicional de esta realización, Y es -C(O)N(R¹⁵)- o N(R¹⁵)C(O)-, R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y L¹ es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, donde A¹ es un carbocicliilo C₄-C₆ o heterocicliilo M₄-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰.
- 60 En otro ejemplo adicional más de esta realización, Y es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), donde A¹ es un carbocicliilo C₄-C₆ o heterocicliilo M₄-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰.
- 65 En un ejemplo adicional de esta realización, Y es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ y L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹) o alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, donde A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 14 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰.

En otro ejemplo de esta realización, X es -O- o -S-, y R²² es carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶.

5 En otro ejemplo adicional de esta realización, cada uno de R¹⁰, R³³, R³⁵, R⁴¹ y R^{41'} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ y R¹⁷ es alquilo C₁-C₆.

En otro ejemplo más de esta realización, R¹⁰ es hidrógeno y R¹⁷ es alquilo C₁-C₆.

10 En otro ejemplo adicional de esta realización, W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³) y Z es -NR⁴¹-, donde:

cada uno de R³³ y R³⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

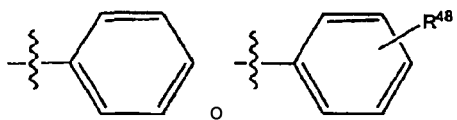
R¹⁰ es hidrógeno;

R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

15 A es un carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸;

X es -S- o -O-;

R²² es



20 donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcocarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆, y R²² (por ejemplo, R⁴⁸ o el anillo fenilo en R²²) está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶; Y es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; y R⁵⁰ es -L¹-A¹, donde:

25 L¹ es alqueno C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o

L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o

30 L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹) y A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰.

En otro ejemplo de esta realización, W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³) y Z es -NR⁴¹-, donde:

35 cada uno de R³³ y R³⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

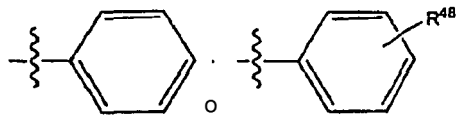
R¹⁰ es hidrógeno;

R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

A es un carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸;

X es -S- o -O-;

40 R²² es



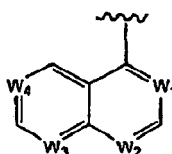
45 Y donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcocarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆, y R²² (por ejemplo, R⁴⁸ o el anillo fenilo en R²²) está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶; R⁵⁰ es -C(O)O- o -OC(O)-; y es -L¹-A¹, donde:

L¹ es alqueno C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o

50 L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es hidrógeno; o

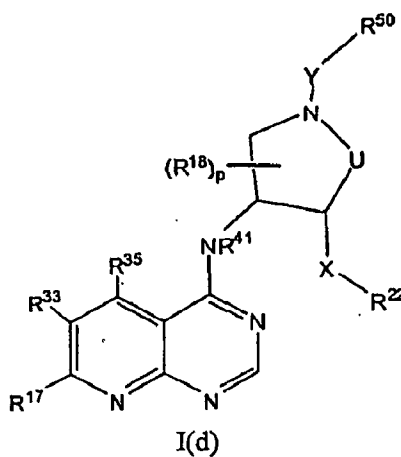
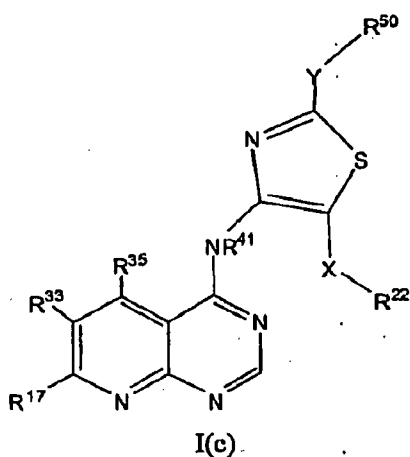
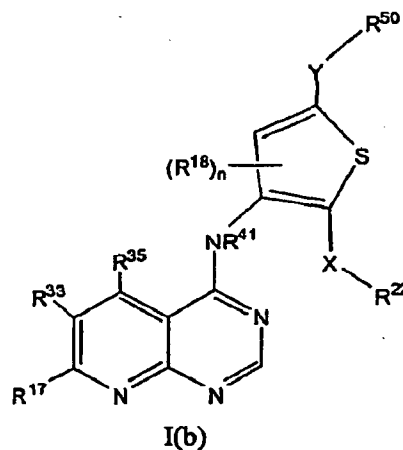
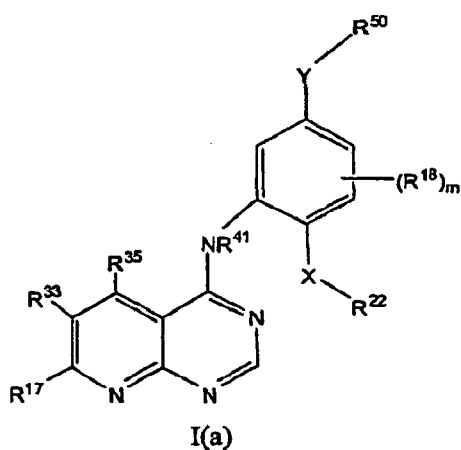
L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰.

55 El miembro o miembros de anillo en el resto



puede o pueden estar sustituidos con S u otros heteroátomos.

5 En otra realización, la presente invención presenta compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las Fórmulas I(a), I(b), I(c) y I(d), tautómeros de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros,



en las que:

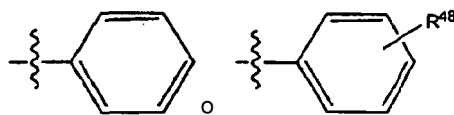
10

cada uno de R¹⁷, R³³ y R³⁵

R⁴¹
X

se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆; es -S- o -O-;

15 R²²



es donde R⁴⁸ es hidroxi, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,

		el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C ₁ -C ₆ , alquenileno C ₂ -C ₆ y alquinileno C ₂ -C ₆ ;
	cada uno de R _S , R _{S'} y R _{S''}	se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , alquinilo C ₂ -C ₆ , haloalquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , tioalcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxilalcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquilcarbonilo C ₁ -C ₆ , alquilcarbonil C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxycarbonilo C ₁ -C ₆ , alcoxycarbonil C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquilcarboniloxi C ₁ -C ₆ , alquilcarboniloxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquilamino C ₁ -C ₆ , aminoalquilo C ₁ -C ₆ , alquilamino C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxycarbonilamino C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ y alcoxycarbonilamino C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ ;
5		
10		
	cada uno de L _E y L _{E'}	se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C ₁ -C ₆ , alquenileno C ₂ -C ₆ y alquinileno C ₂ -C ₆ ;
15		
	Q	se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C ₁ -C ₆ , alquenileno C ₂ -C ₆ , alquinileno C ₂ -C ₆ , -S-, -O-, -C(O)-, -N(R _S)-, N(R _S)C(O)-, -C(O)N(R _S)-, N(R _S)C(O)O-, -OC(O)N(R _S)-, -N(R _S)C(O)N(R _{S'})-, -C(=NR _S)N(R _S)-, -N(R _S)C(=NR _S)-, -S(O)-, -SO ₂ -, -O-SO ₂ -, -SO ₂ O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- y -OC(O)-;
20		
	cada uno de R ¹⁵ , R ¹⁷ , R ¹⁸ , R ²⁶ , R ³⁰ , R ³³ , R ³⁵ , R ³⁸ y R ⁴¹	está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi; formilo, fosfato; y azido;
25		
	cada	resto carbociclilo C ₃ -C ₁₈ y heterociclilo M ₃ -M ₁₈ en -L _E -Q-L _{E'} - (carbociclilo (C ₃ -C ₁₈)) y -L _E -Q-L _{E'} -(heterociclilo M ₃ -M ₁₈) está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , alquinilo C ₂ -C ₆ , haloalquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , tioalcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxilalcoxi C ₁ -C ₆ , alquilcarbonilo C ₁ -C ₆ , alquilcarbonil C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxycarbonilo C ₁ -C ₆ , alcoxycarbonil C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquilcarboniloxi C ₁ -C ₆ , alquilcarboniloxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquilamino C ₁ -C ₆ , alquilamino C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxycarbonilamino C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ y alcoxycarbonilamino C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ ;
30		
35		
	m	es 0, 1, 2 ó 3;
	n	es 0 ó 1;
45	p	es 0, 1, 2 ó 3; y
	U	es -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ - y está opcionalmente sustituido con uno o más R ¹⁸ .
50		En otra realización más, la presente invención presenta compuestos que tienen a fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las Fórmulas I(a), I(b), I(c) y I(d), tautómeros de estos compuestos sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros, donde:
	cada uno de R ¹⁷ , R ³³ y R ³⁵	se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C ₁ -C ₆ ;
55	R ⁴¹	se selecciona entre hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₆ ;
	X	es -S- o -O-;
	R ²²	es carbociclilo C ₄ -C ₁₂ o heterociclilo M ₄ -M ₁₂ (por ejemplo, indol o imidazol), y está opcionalmente sustituido con uno o más R ²⁶ ;
60	Y	es -C(O)N(R ¹⁵)- o -N(R ¹⁵)C(O)-, donde R ¹⁵ es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ o alquinilo C ₂ -C ₆ ;
	R ⁵⁰	es L ¹ -A ¹ , donde:
	L ¹	es alquilenilo C ₁ -C ₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R ³⁸ , y A ¹ es un carbociclilo C ₄ -C ₁₂ o heterociclilo M ₄ -M ₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R ³⁰ ; o es un enlace (es decir, R ⁵⁰ es -A ¹), y A ¹ es un carbociclilo
65	L ¹	

5 L¹ C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o

10 R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³⁸, m, n, p y U cada uno de R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸ y R⁴¹ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸ y A¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; son como se han definido en la realización inmediatamente anterior; y

15 cada uno de R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸ y R⁴¹ está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido.

En un ejemplo de esta realización, L¹ es alquileo C₃-C₆ y está sustituido con al menos un fosfato, y A¹ es hidrógeno.

20 En otro ejemplo de esta realización, L¹ es alquileo C₁-C₆ y está sustituido con al menos un fosfato, A¹ es hidrógeno, X es -S- o -O-, R²² es



25 R⁴⁸ es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo o butilo) y R⁴¹, R³³ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno. En muchos casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es hidrógeno. En muchos otros casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, -CH₃-CH₂=CH₂). En algunos casos más, R⁴⁸ está sustituido con al menos un R²⁶. Los ejemplos no limitantes de R²⁶ adecuados incluyen -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -alquileo C₁-C₆-carbociclilo C₃-C₁₈ (por ejemplo, -alquileo C₁-C₆-fenilo) o -C(O)-alquileo C₁-C₆-heterociclilo M₃-M₁₈, donde el carbociclilo C₃-C₁₈ y heterociclilo M₃-M₁₈ puede estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más restos, tales como halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

30 En otro ejemplo adicional de esta realización, L¹ es alquileo C₁-C₆ y está sustituido con al menos un R³⁸, y A¹ es hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de R³⁸ adecuados incluyen halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, amino, carbociclilo C₅-C₆-O- o heterociclilo M₅-M₆-O-.

35 En otra realización, la presente invención presenta compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en la Fórmulas l(a), l(b), l(c) y l(d), tautómeros de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros, donde:

40 cada uno de R¹⁷, R³³ y R³⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

X es -S- o -O-;

R²² es



45 y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆; es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; es L¹-A¹, donde L¹ es alquileo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;

50 Y es L¹-A¹, donde L¹ es alquileo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;

55 R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³⁸, m, n, p y U son como se han definido en la realización inmediatamente anterior; y

cada R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸ y R⁴¹ está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre

el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido.

5 En un ejemplo de esta realización, X es -O-.

En otro ejemplo de esta realización, X es -S-.

En otro ejemplo adicional de esta realización, R⁴⁸ es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶.

10 En otro ejemplo más de esta realización, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo o butilo), y R⁴¹, R³³ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno.

15 En un ejemplo adicional de esta realización, A¹ es carbociclilo C₅-C₆ (por ejemplo, fenilo) o heterociclilo M₅-M₆ (por ejemplo, piridinilo o tiofuranilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰ (por ejemplo, -F, -Br, -CH₃ o -CF₃).

20 En otro ejemplo adicional de esta realización, R⁴⁸ es amino y está sustituido con al menos un R²⁶. Los ejemplos no limitantes de R²⁶ adecuados incluyen -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-carbociclilo C₃-C₁₈ (por ejemplo, -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-fenilo) o -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-heterociclilo M₃-M₁₈, donde el carbociclilo C₃-C₁₈ y heterociclilo M₃-M₁₈ pueden estar adicionalmente sustituidos con al menos un fosfato y opcionalmente sustituidos con uno o más restos distintos, tales como halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

25 En otro ejemplo adicional más de esta realización, L¹ es alquilenilo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)- o -CH₂CH(CH₃)- y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸ (por ejemplo, fosfato, halógeno, hidroxilo, -CO₂-alquilo C₁-C₆ o -CO₂-O-alquilo C₁-C₆), X es -S-, R⁴⁸ es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo o butilo), R⁴¹, R³³ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno, y A¹ es carbociclilo C₅-C₆ (por ejemplo, fenilo) o heterociclilo M₅-M₆ (por ejemplo, piridinilo o tiofuranilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰ (por ejemplo, -F, -Br, -CH₃ o -CF₃). En muchos casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es hidrógeno. En muchos otros casos; Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₃-CH₂=CH₂). En algunos casos más, R⁴⁸ está sustituido con al menos un R²⁶. Los ejemplos no limitantes de R²⁶ adecuados incluyen -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-carbociclilo C₃-C₁₈ (por ejemplo, -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-fenilo) o -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-heterociclilo M₃-M₁₈, donde el carbociclilo C₃-C₁₈ y heterociclilo M₃-M₁₈ pueden estar adicionalmente sustituidos con al menos un fosfato y opcionalmente sustituidos con uno o más restos distintos, tales como halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

40 En otro ejemplo más de esta realización, L¹ es alquilenilo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)- o -CH₂-CH(CH₃)- y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸ (por ejemplo, fosfato, halógeno, hidroxilo, -CO₂-alquilo C₁-C₆ o -CO₂-O-alquilo C₁-C₆), X es -O-, R⁴⁸ es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo o butilo), R⁴¹, R³³ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno, y A¹ es carbociclilo C₅-C₆ (por ejemplo, fenilo) o heterociclilo M₅-M₆ (por ejemplo, piridinilo o tiofuranilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰ (por ejemplo, -F, -Br, -CH₃ o -CF₃). En muchos casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es hidrógeno. En muchos otros casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₃-CH₂=CH₂). En algunos casos más, R⁴⁸ está sustituido con al menos un R²⁶. Los ejemplos no limitantes de R²⁶ adecuados incluyen -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-carbociclilo C₃-C₁₈ (por ejemplo, -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-fenilo) o -C(O)-alquilenilo C₁-C₆-heterociclilo M₃-M₁₈, donde el carbociclilo C₃-C₁₈ y heterociclilo M₃-M₁₈ pueden estar adicionalmente sustituidos con al menos un fosfato y opcionalmente sustituidos con uno o más restos distintos, tales como halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

55 En otra realización más, la presente invención presenta compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en la Fórmulas I(a), I(b), I(c) y I(d), tautómeros de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros, donde:

cada uno de R¹⁷, R³³ y R³⁵

R⁴¹

X

60 R²²

se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

es -S- o -O-;

es



y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, donde

Y
 5 R⁵⁰
 10 R¹⁸, R²⁶, R³⁰, m, n, p y U
 cada uno de R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, y R⁴¹
 15

R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 alcocarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆;
 es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, donde R¹⁵ es hidrógeno,
 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
 es -A¹, donde A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo
 bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que
 tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente
 sustituido con uno o más R³⁰;
 son como se han definido en la realización inmediatamente
 anterior; y
 está independientemente sustituido opcionalmente en cada
 aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre
 el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo,
 mercapto, nitro, ciano, amino, carboxilo, formilo, fosfato y
 azido.

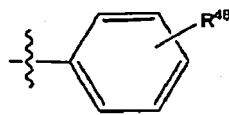
En un ejemplo de esta realización, A¹ es un anillo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos en el anillo (por ejemplo, 2,3-
 dihidro-1H-indenilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰ (por ejemplo, hidroxialquilo C₁-C₆), X es -S-,
 20 R⁴⁸ es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo
 o butilo), y R⁴¹, R³³ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno. En muchos casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵
 es hidrógeno. En muchos otros casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, -CH₃
 o -CH₃-CH₂=CH₂). En algunos casos más, R⁴⁸ está sustituido con al menos un R²⁶. Los ejemplos no limitantes de
 R²⁶ adecuados incluyen -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alqueno C₁-C₆-carbociclilo C₃-C₈ (por
 25 ejemplo, -C(O)-alqueno C₁-C₆-fenilo) o -C(O)-alqueno C₁-C₆-heterociclilo M₃-M₁₈, donde el carbociclilo C₃-C₁₈ y
 heterociclilo M₃-M₁₈ pueden estar adicionalmente sustituidos con al menos un fosfato y opcionalmente sustituidos
 con uno o más restos distintos, tales como halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

En otro ejemplo de esta realización, A¹ es un anillo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos en el anillo (por ejemplo, 2,3-
 dihidro-1H-indenilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰ (por ejemplo, hidroxialquilo C₁-C₆), X es -O-,
 30 R⁴⁸ es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo
 o butilo), y R⁴¹, R³³ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno. En muchos casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵
 es hidrógeno. En muchos otros casos, Y es -C(O)N(R¹⁵)- y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, -CH₃
 o -CH₃-CH₂=CH₂). En algunos casos más, R⁴⁸ está sustituido con al menos un R²⁶. Los ejemplos no limitantes de
 R²⁶ adecuados incluyen -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alqueno C₁-C₆-carbociclilo C₃-C₁₈ (por
 35 ejemplo, -C(O)-alqueno C₁-C₆-fenilo) o -C(O)-alqueno C₁-C₆-heterociclilo M₃-M₁₈, donde el carbociclilo C₃-C₁₈ o y
 heterociclilo M₃-M₁₈ pueden estar adicionalmente sustituidos con al menos un fosfato and opcionalmente sustituido
 con uno o más restos distintos, tales como halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

En otra realización más, la presente invención presenta compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre el
 grupo que consiste en la Fórmulas 1(a), 1(b), 1(c) y 1(d), tautómeros de estos compuestos, y sales
 40 farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros, donde:

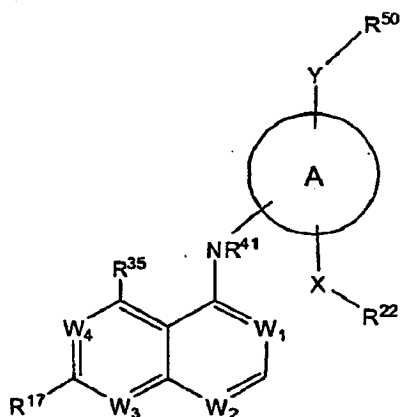
cada uno de R¹⁷, R³³ y R³⁵
 45 R⁴¹
 X
 R²²

se selecciona independientemente entre hidrógeno,
 halógeno o alquilo C₁-C₆;
 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 es -S- o -O-;
 es carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ (por ejemplo,



50 donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 alcocarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆), y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶;
 es -C(O)N(R¹⁵)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)O-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-
 55 , -OC(O)O-, -OS(O)₂- o -N(R¹⁵)S(O)₂-, donde cada uno de
 R¹⁵ y R¹⁵ se selecciona independientemente entre
 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
 es -L¹-A¹, donde:
 L¹ es alqueno C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con
 uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo
 M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;
 60 o L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un
 carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está

- 5 opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;
- 10 R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³⁸, m, n, p y U son como se han definido en la realización inmediatamente anterior; y cada uno de R¹⁵, R¹⁵ⁱ, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸ y R⁴¹ está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido.
- 15 En otra realización, la presente invención presenta compuestos que tienen una fórmula seleccionada ente el grupo que consiste en la Fórmulas I(a), I(b), I(c) y I(d), tautómeros de estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros, donde:
- 20 cada uno de R¹⁷, R³³ y R³⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;
- 25 R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
X es un enlace;
R²² es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶; o R²² es hidrógeno;
- 30 Y es -C(O)N(R¹⁵)-, N(R¹⁵)C(O)-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹⁵)S(O)₂-, -N(R¹⁵)C(O)O-, -OS(O)₂- o -C(O)N(R¹⁵)N-(R¹⁵ⁱ)-, donde cada uno de R¹⁵ y R¹⁵ⁱ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
- 35 R⁵⁰ es -L¹-A¹, donde:
L¹ es alquileo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es un enlace (es decir, R⁵⁰ es -A¹), y A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;
- 40 son como se han definido en la realización inmediatamente anterior; y cada uno de R¹⁵, R¹⁵ⁱ, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸ y R⁴¹ está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido.
- 45 R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³⁸, m, n, p y U son como se han definido en la realización inmediatamente anterior; y cada uno de R¹⁵, R¹⁵ⁱ, R¹⁷, R¹⁸, R²⁶, R³⁰, R³³, R³⁵, R³⁸ y R⁴¹ está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido.
- 50 En otra realización más, la presente invención presenta compuestos que tienen la Fórmula I(e), tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, donde se aplican las restricciones de [0035], y
- 55



I(e)

en la que ,

cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄

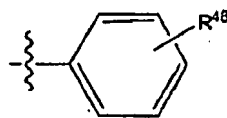
cada uno de R¹⁷, R³³ y R³⁵

R⁴¹

A

X
R²²

se selecciona independientemente entre N o C(R³³) (por ejemplo, W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³)); se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆; es un carbociclilo C₅-C₁₂ o heterociclilo M₅-M₁₂ (por ejemplo, benzooxazolilo o fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸; es -S- o -O-; es carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ (por ejemplo, fenilo o



donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcocicarbamilamino C₁-C₆ o alquilcarbonilo C₁-C₆, y R²² está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶; es un enlace, -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; es -L¹-A¹, donde:

L¹ es alqueno C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;

L¹ es un enlace, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es un enlace, y A¹ es un anillo bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico condensado o un anillo bicíclico puenteado) que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;

son como se han definido en la realización inmediatamente anterior; y

al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxilo, formilo, fosfato y azido.

En un ejemplo de esta realización, W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³), A es un carbociclilo C₇-C₁₀ o heterociclilo M₇-

M₁₀ (por ejemplo, un anillo bicíclico, tal como benzoaxazolilo) e Y es un enlace.

En los ejemplos y realizaciones descritas en el presente documento, A¹ puede seleccionarse, a modo de ejemplo y no de limitación, entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazinilo, ciclobutilo, ciclohexilo, naftilo, indolinilo, indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurilo, norbornanilo y adamantilo. De forma análoga, a modo únicamente de ilustración y no de limitación, R¹⁸, R²⁶ y R³⁰ pueden seleccionarse cada uno independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ y alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, y R³⁸ puede seleccionarse independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, y cicloalquil C₃-C₅-alquilo C₁-C₆.

En otra realización más, la presente invención presenta compuestos que tienen la Fórmula 1(a), 1(b), 1(c), 1(d) o 1(e), tautómeros de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o tautómeros, donde:

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, R¹⁷ es alquilo C₁-C₆, tal como isopropilo o metilo) o cicloalquilo C₃-C₆;
 R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, R⁴¹ es hidrógeno);
 A es un carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸ y cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ se selecciona independientemente entre N o C(R³³) (por ejemplo, W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³));
 cada uno de R³³ y R³⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, R³³ y R³⁵ son hidrógeno);
 X es -S- o -O- (por ejemplo, X es -S-);
 R²² es



donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆ (por ejemplo, R⁴⁸ es amino), y R²² está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶;
 Y es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ (por ejemplo, R¹⁵ es hidrógeno);
 R⁵⁰ es -L¹-A¹, donde:
 L¹ es alqueno C₁-C₆ (por ejemplo, L¹ es -CH₂- o -CH(CH₃)-) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ (tal como fenilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazinilo, ciclobutilo, ciclohexilo o naftilo), donde A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰, o
 L¹ es un enlace, y A¹ es un anillo bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo (tal como naftilo, indolinilo, indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurilo, norbomanilo o adamantilo), donde A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;
 cada uno de R¹⁸, R²⁶ y R³⁰ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ y alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;
 R³⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆,

alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅ y cicloalquil C₃-C₅-alquilo C₁-C₆;

- m es 0, 1, 2 ó 3;
 5 n es 0 ó 1;
 p es 0, 1, 2 ó 3; y
 U es -CH₂- o -CH₂-CH₂- y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.

En otra realización más, la presente invención presenta compuestos que tienen Fórmula I(a), I(b), I(c), I(d) o I(e), tautómeros de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o taurómeros, donde:

- R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, isopropilo) o cicloalquilo C₃-C₆;
 R³³ y R³⁵ son hidrógeno;
 R⁴¹ es hidrógeno;
 15 W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(H), y A es un carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸,
 X es -S-;
 R²² es



- 20 Y donde R⁴⁸ es amino, y R²² está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶,
 R⁵⁰ es -C(O)N(R¹⁵)-, donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
 es -L¹-A¹, donde:

L¹ es alqueno C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂- o -CH(CH₃)-) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ (tal como fenilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazinilo, ciclobutilo, ciclohexilo o naftilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰,

L¹ es un enlace, y A¹ es un anillo bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo (tal como naftilo, indolinilo, indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurilo, norbornanilo o adamantilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;

30 cada uno de R¹⁸, R²⁶ y R³⁰ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆ y alcoxicarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;

40 R³⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅ y cicloalquil C₃-C₅-alquilo C₁-C₆;

- m es 0, 1, 2 ó 3;
 n es 0 ó 1;
 p es 0, 1, 2 ó 3; y
 U es -CH₂- o -CH₂-CH₂- y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.

50 Como ejemplos no limitantes de las realizaciones descritas anteriormente, los compuestos, tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, se caracterizan por al menos una de las siguientes características o cualquier combinación adecuada de las mismas:

- 55 (a) W₁, W₂ y W₃ son N, W₄ es C(R³³), y Z es NR⁴¹-;
 (b) A es un carbociclilo C₅-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.
 (c) A es un heterociclilo M₅-M₆ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.
 (d) Y es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, L¹ es alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₆ o heterociclilo M₄-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰,
 60 donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
 (e) Y es -C(O)N(R¹⁵)- o -N(R¹⁵)C(O)-, R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, L¹ es un enlace o alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un anillo bicíclico

que tiene de 6 a 14 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰;

(f) X es -O- o -S-, y R²² es carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶;

(g) cada uno de R¹⁰, R³³, R³⁵, R⁴¹ y R⁴¹, se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R¹⁷ es alquilo C₁-C₆;

(h) R¹⁰ es hidrógeno y R¹⁷ es alquilo C₁-C₆;

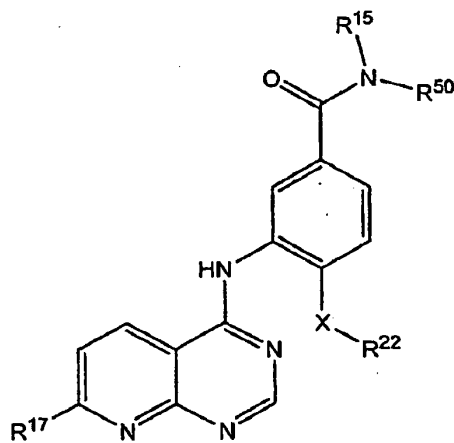
(i) A¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazinilo, ciclobutilo, ciclohexilo, naftilo, indolinilo, indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurilo, norbomanilo y adamantilo;

(j) cada R¹⁸, R²⁶ y R³⁰ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ y alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;

(k) R³⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alcoxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tioalcoxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅ y cicloalquil C₃-C₅-alquilo C₁-C₆; y/o

(l) los compuestos tienen una fórmula seleccionada entre las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d) o I(e).

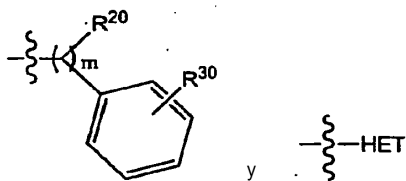
En otra realización más, la presente invención presenta compuestos de piridopirimidinil-aminofenil amida, los tautómeros de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, donde los compuestos se corresponden en estructura con la Fórmula I(f):



I(f)

donde:

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;
R⁵⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en



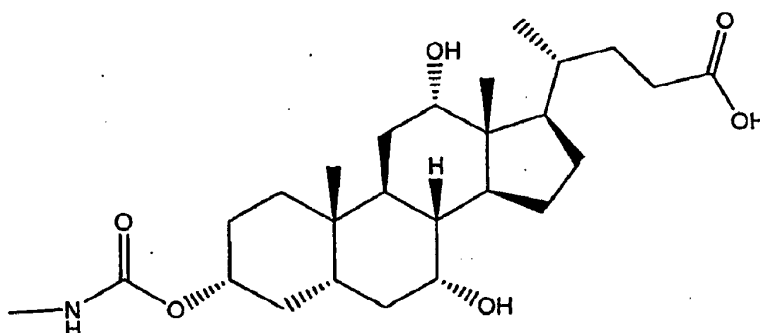
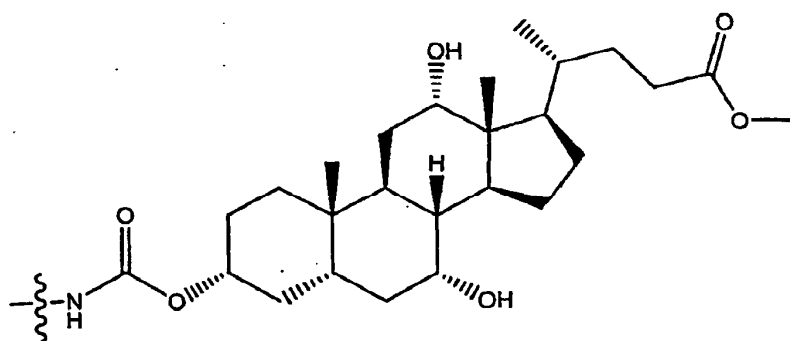
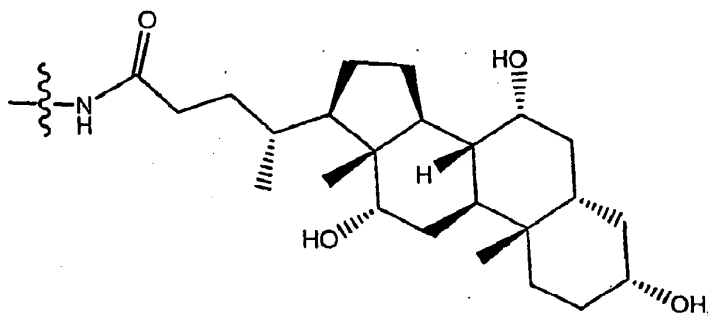
donde HET es heterociclo opcionalmente sustituido con R³⁰; R³⁰ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alcoximinoalquilo, ciano, alquilamino, haloalquilcicloalquilo y aminocarbonilo;
R²⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

m es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en cero y uno; o R⁵⁰ y R¹⁵, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 5-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo; o R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

5 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R²² se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclo; donde R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R²⁶;

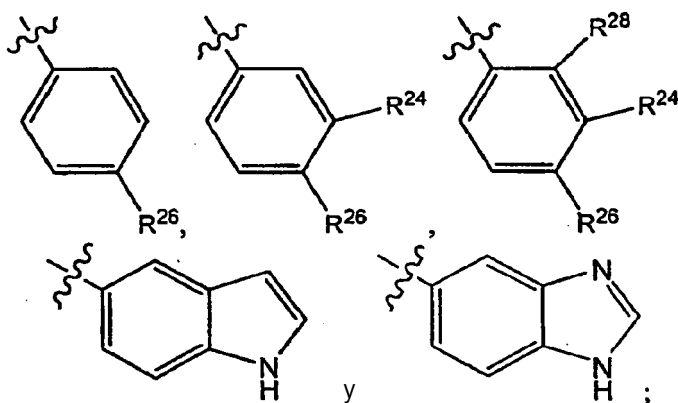
R²⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, heteroarilo, alcoxicarbonilamino, amino, alquilo, heterociclocarbonilamino, alquilheteroarilamino, aminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, halógeno, alquilcarbonilamino, aminoalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, haloalcoxicarbonilamino, alquilheteroarilamino, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminoalcoxicarbonilo, morfolinoalcoxicarbonilamino, alquilheteroarilalcoxicarbonilamino, alquilaminoalcoxicarbonilamino, alquilaminohidroxi-alcoxicarbonilamino, dialquilamino, monoalquilamino, alcoxicarbonilaminoimino, aminoimino, [2-(alquilheteroarilamino)-4-(haloheteroarilaminocarbonil)]-(aril)ilureido, heteroarilcarbonilamino, arilalquilaminocarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilamino, heteroarilalquilaminocarbonilamino, alcoxialquilaminocarbonilamino, arilalcoxicarbonilamino, heteroarilalcoxicarbonilamino, heterocicloalcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminopropilamino, arilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxiarilalquilcarbonilamino, hidroxialquilalquilcarbonilamino,



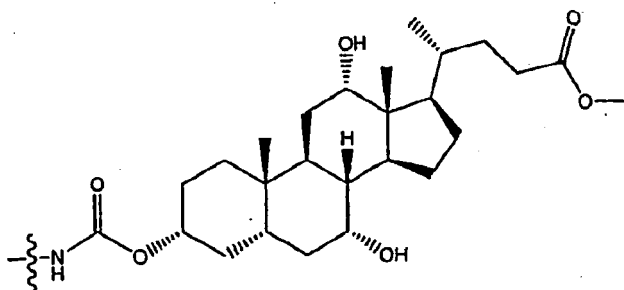
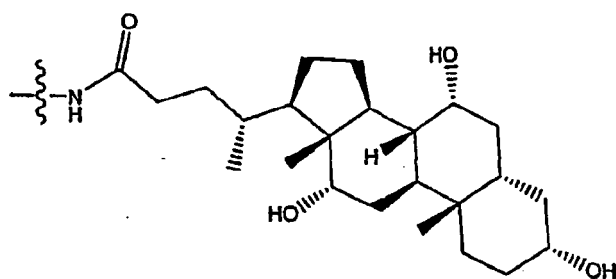
20 azido, alquilaminoalquilo, morfolinocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilalquilaminocarbonilamino y

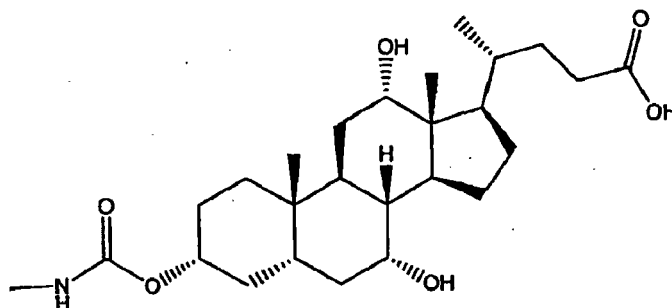
cicloalquilalquilamino.

En un ejemplo de esta realización, R²² se selecciona entre el grupo que consiste en



- 5 R²⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, heteroarilo, alcóxicarbonilamino, amino, alquilo, heterociclocarbonilamino, alquilheteroarilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino y halógeno; R²⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, heteroarilo, alcóxicarbonilamino, amino, alquilo, heterociclocarbonilamino, alquilheteroarilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, halógeno, alquilcarbonilamino, aminoalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, haloalcóxicarbonilamino, alquilheteroarilamino, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminoalcóxicarbonilo, morfolinoalcóxicarbonilamino, alquilheteroarilalcóxicarbonilamino, alquilaminoalcóxicarbonilamino, alquilaminohidroxilalcóxicarbonilamino, dialquilamino, monoalquilamino, alcóxicarbonilaminolamino, aminoimino, [2-(alquilheteroarilamino)-4-(haloheteroarilaminocarbonil)]-(ariltio)arilureido, heteroarilcarbonilamino, arilalquilaminocarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilamino, heteroarilalquiloaminocarbonilamino, alcóxicarbonilaminocarbonilamino, arilalcóxicarbonilamino, heteroarilalcóxicarbonilamino, heterocicloalcóxicarbonilamino, alcóxicarbonilaminopropilamino, arilcarbonilamino, alcóxicarbonilalquilcarbonilamino, alcóxicarbonilalquilcarbonilamino, hidroxilalquilalquilcarbonilamino,





azido, alquilaminoalquilo, morfolinocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilalquilaminocarbonilamino y cicloalquilalquilamino;

R²⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo.

5

En otro ejemplo de esta realización, HET se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo y morfolinilo; o R⁵⁰ tomado junto con R¹⁵ forman morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más metilo;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo e isopropilo;

10 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isopropilo y t-butilo;

R²⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R²² es como se ha descrito anteriormente en relación a la Fórmula I(f);

R²⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, 1H-indolilo, t-butoxicarbonilamino, amino, pirrolidinilcarbonilamino, isopropilpirido[2,3-d]pirimidinilamino, aminocarbonilamino, flúor y metilo;

15 R²⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, t-butoxicarbonilamino,

propilcarbonilamino, pirrolidinilcarbonilamino, aminoetilcarbonilamino, metilsulfanilamino, tricloroetoxicarbonilamino,

isopropilpirido[2,3-d]pirimidinilamino, N,N-dimetilaminocarbonilo, metoxi, N,N-dimetilaminoetoxicarbonilo,

20 morfoliniletoxicarbonilamino, 1-metilpirrolidinil-etoxicarbonilamino, 1-metilpiperidinilmetoxicarbonilamino, N,N-

dimetilaminopropoxicarbonilamino, tricloroetoxicarbonilamino, N,N-dimetilamino-2-hidroxiopropoxicarbonilamino,

aminopropoxicarbonilamino, propilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dimetilamino, pirrolilo, bis-

t-butoxicarbonilaminoimino, diaminoimino, [2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-bromopiridin-2-

ilaminocarbonil)fenilsulfanil]fenilaminocarbonilamino, piperidinilcarbonilamino, fenilmetilaminocarbonilamino,

pentilaminocarbonilamino, feniletilaminoacarbonilamino, tienilmetilaminocarbonilamino,

furanilmetilaminocarbonilamino, metoxietilaminocarbonilamino, fenilmetoxicarbonilamino, tienilmetoxicarbonilamino,

25 butoxicarbonilamino, tetrahidrofuranilmetoxicarbonilamino, metoxietoxi-2-etoxicarbonilamino, fenilcarbonilamino,

etoximetilcarbonilamino, dimetoxifenilmetilcarbonilamino, hidroximetilfenilmetilcarbonilamino, azido,

metilsulfanilamino, N,N-dipropilamino, 7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino, morfolinilcarbonilamino,

metilaminocarbonilamino, N,N-dimetilaminocarbonilamino, etilaminocarbonilamino, piperidinilcarbonilamino,

ciclopentilaminocarbonilamino, ciclopropilaminocarbonilamino, N-butil-N-metilaminocarbonilamino,

30 pentilaminocarbonilamino, etoxietilaminocarbonilamino, N-fenilmetil-N-metilaminocarbonilamino, N,N-

diisopropilaminocarbonilamino, N,N-dietilamino, 2,2-dimetilpropilamino, ciclopropilmetilamino, piperidinilo y

piperidinilcarbonilamino;

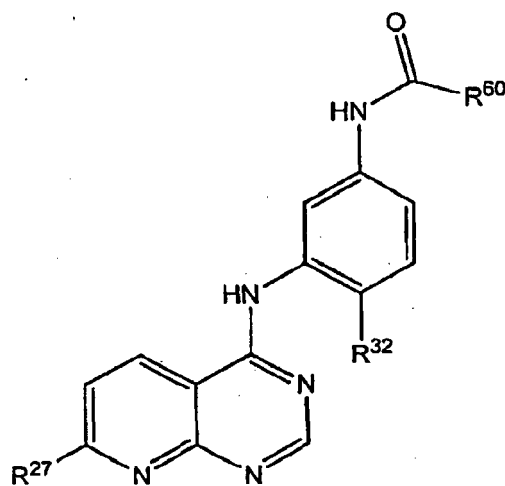
R²⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y metilo;

R³⁰ es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, bromo, flúor, metilo, hidroxilo,

35 metoxi, metoxiiminoetilo, ciano, trifluorometilo, N,N-dimetilamino, trifluorometilciclohexilo y aminocarbonilo.

Un ejemplo no limitante de compuestos dentro de la Fórmula I(f) es 4-(4-aminofenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida.

40 En otra realización más, la presente invención presenta compuestos de amina inversa piridopirimidinilaminofenilo, tautómeros de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, donde los compuestos de esta realización se corresponden en estructura con la Fórmula I(g):

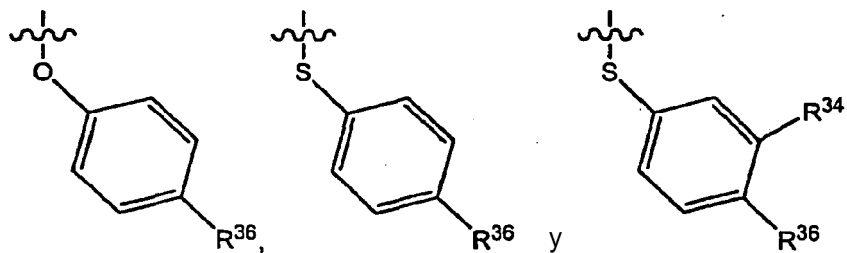


I(g)

en la que:

- 5 R²⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
 R³² se selecciona entre el grupo que consiste en arilsulfanilo y ariloxi; donde R³² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁶;
 R³⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, dialquilamino, haloalcoxycarbonilamino, alquilo y arilalcoxi;
 10 R⁶⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclo; donde R⁶⁰ está opcionalmente sustituido con R⁴⁰;
 R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, dialquilamino, monoalquilamino, hidroxilo, alquilcarbonilamino y alquilo.

En un subconjunto de esta realización dentro de la Fórmula 1(g), R³² se selecciona entre el grupo que consiste en

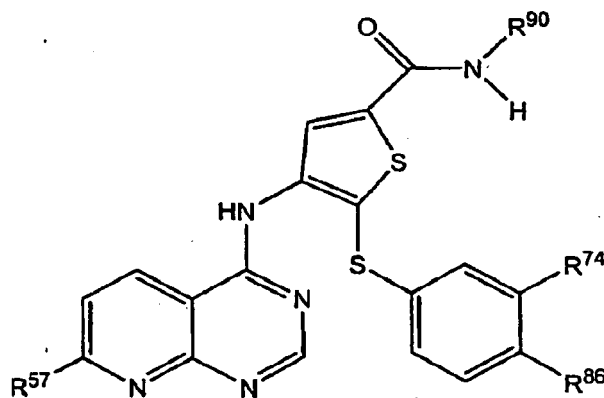


- 15 R³⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;
 R³⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, dialquilamino, haloalcoxycarbonilamino, alquilo y arilalcoxi.

- 20 En un subconjunto adicional de la realización dentro de la Fórmula 1(g), R²⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo;

- R³² es como se ha descrito anteriormente en relación a la Fórmula 1(g);
 R³⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;
 25 R³⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, N,N-dimetilamino, dicloroetoxycarbonilamino, t-butilo, metilo y fenilmetoxi;
 R⁴⁰ es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo, bromo, cloro, flúor, metoxi, trifluorometoxi, N,N-dimetilamino, hidroxilo, metilcarbonilamino y metilo;
 30 R⁶⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, furanilo, pirazinilo, piridinilo, tienilo y pirrolilo.

En una realización más, la presente invención presenta compuestos de piridopirimidinilaminoheteroarilo, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o tautómeros, donde los compuestos de esta realización se corresponden en estructura con la Fórmula 1(h):



I(h)

en la que:

- 5 R^{57} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo;
 R^{74} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;
 R^{86} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, haloalcoxycarbonilamino y amino;
 R^{90} se selecciona entre el grupo que consiste en haloarilo y arilo.

10 En una familia de subconjunto de esta realización dentro de la Fórmula I(h), R^{57} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, isopropilo e hidroximetiletilo;

- 15 R^{74} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;
 R^{86} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino y tricloroetoxycarbonilamino;
 R^{90} se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y bromofenilo.

Sales de los Compuestos de la presente Invención

20 Los compuestos de la presente invención, o tautómeros de los mismos, pueden usarse en forma de sales. Dependiendo del compuesto en particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica mejorada a diferentes temperaturas o humedades, o una solubilidad deseada en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede usarse como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

25 Cuando se pretende administrar una sal a un paciente, la sal es preferentemente farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales que se usan habitualmente para formar sales de metales alcalinos y/o para formar sales de adición de ácidos libre o bases libres. En general, estas sales pueden prepararse típicamente por medios convencionales con un compuesto de la presente invención habiendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o bases apropiados con el compuesto.

30 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados
35 incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufamilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido b-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato,
40 alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

45 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen, pero sin limitación, sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Los ejemplos no limitantes sales orgánicas preferidas pueden prepararse a partir de sales de amina terciaria y amina

cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Solvatos, Profármacos e Isómeros

10 Los compuestos de la presente invención, tautómeros de los mismos y sus sales, también pueden existir en forma de solvatos con agua, por ejemplo hidratos, o con disolventes orgánicos, tales como metanol, etanol o acetonitrilo para formar, respectivamente, un metanolato, etanolato o acetónitrilato. Los compuestos de la presente invención pueden existir en cada forma de solvato o mezclas de los mismos.

15 En un aspecto, los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención pueden estar en forma de profármacos. Algunos son ésteres aromáticos o alifáticos obtenidos a partir de grupos ácidos en compuestos de la presente invención. Otros son ésteres aromáticos o alifáticos de grupos hidroxilo o amino en compuestos de la presente invención. Son profármacos preferidos profármacos de fosfato de grupos hidroxilo en compuestos de la presente invención.

20 Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos conocidos como centros quirales. Estos centros quirales se designan como "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes entorno al átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones como se definen en Nomenclature of Organic Chemistry, Section E: Stereochemistry, Recommendations 1974, PURE APPL. CHEM., 45:11 -30 (1976). Los compuestos de la presente invención pueden existir, sin limitación, como estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros individuales o diastereómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros), o mezclas racémicas. Todos esos estereoisómeros individuales, mezclas y racematos está incluidas dentro del alcance de la invención. Los compuestos identificados en el presente documento como estereoisómeros individuales pretenden describir compuestos que están presentes en una forma que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros (por ejemplo, otros enantiómeros o diastereómeros). Por "sustancialmente libre", esto significa que al menos el 80% del compuesto en una composición es estereoisómero deseado; preferiblemente, al menos el 90% del compuesto en una composición es el estereoisómero deseado; y más preferiblemente, al menos el 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del compuesto en una composición es el estereoisómeros deseado. Cuando no se especifica la estereoquímica del carbono o carbonos quirales presentes en una estructura química, la estructura química pretende incluir compuestos que contiene ambos estereoisómeros de cada centro quiral presente en la estructura química.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando muchos métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica en diastereómeros seguido de separación cromatográfica de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales y resolución enzimática.

45 La síntesis estereoespecífica implica típicamente el uso de materiales adecuados ópticamente puros (enantioméricamente puros) o sustancialmente ópticamente puros y reacciones sintéticas que no provoquen racemización o inversión de estereoquímica en los centros quirales. Pueden separarse mezclas de estereoisómeros de compuestos, incluyendo mezclas racémicas, resultantes de una reacción sintética, por ejemplo, mediante técnicas cromatográficas como se apreciará por los expertos en la materia. Puede realizarse resolución cromatográfica de enantiómeros sobre resinas de cromatografía quiral, muchas de las cuales están disponibles en el mercado. En un ejemplo no limitante, un racemato se coloca en una solución y se carga sobre la columna que contiene una fase quiral estacionaria. Después, puede separarse los enantiómeros por HPLC.

También puede realizarse resolución de enantiómeros convirtiendo enantiómeros en una mezcla en diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes pueden separarse por cromatografía en columna o cristalización/recristalización. Esta técnica es útil cuando los compuestos que van a separarse tienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o enlace covalente con el auxiliar quiral. Los ejemplos no limitantes de auxiliares quirales adecuados incluyen aminoácidos quiralmente puros, ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos. Después de que los diastereómeros se separen por cromatografía, los enantiómeros individuales pueden separarse. Normalmente, el auxiliar quiral puede recuperarse y usarse de nuevo.

60 Las enzimas, tales como esterases, fosfatases o lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, un derivado de éster del grupo carboxilo en los compuestos a separar puede tratarse con una enzima que hidroliza de forma selectiva solamente uno de los enantiómeros en la mezcla. El ácido enantioméricamente puro resultante puede después separarse del éster no hidrolizado.

5 Como alternativa, pueden prepararse sales de enantiómeros en una mezcla usando cualquier método conocido en la materia, incluyendo tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente pura adecuada tales como alcaloides o fenetilamina, seguido de precipitación o cristalización/recristalización de las sales enantioméricamente puras. Los métodos adecuados para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, pueden encontrarse en ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques *et al*, 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY).

10 Un compuesto de la presente invención puede poseer uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados. Se pretende que todos los isómeros de doble enlace, tales como los isómeros cis (Z) y trans (E), y mezclas de los mismos, se incluyan dentro del alcance de un compuesto enumerado a no ser que se especifique de otro modo. Además, cuando existe un compuesto en diversas formas tautoméricas, no se limita a un compuesto enumerado a un tautómero específico cualquiera, sino que se pretende abarcar todas las formas tautoméricas.

15 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría de torsión debido a rotaciones restringidas en torno a un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión anular, pueden permitir la separación de diferentes conformeros. Los compuestos de la invención incluyen cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

20 Ciertos compuestos de la invención también pueden existir en forma de zwitterion y la invención incluye cada forma zwitteriónica de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Definiciones

25 Los compuestos de la presente invención se describen de forma general en el presente documento usando nomenclatura convencional. Para un compuesto enumerado que tienen un centro o centros asimétricos, debe entenderse que todos los estereoisómeros del compuesto y mezclas de los mismos están incluidos en la presente invención a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos no limitantes de estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis-trans. Cuando un compuesto enumerado existe en diversas formas tautoméricas, el compuesto pretende incluir todas las formas tautoméricas. Ciertos compuestos se describen en el presente documento usando fórmulas generales que incluyen variables (por ejemplo, R¹⁷, A¹, L¹, X, Y o Z). A menos que se especifique lo contrario, cada variable en dicha fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada aparición. Si se describen sustituyentes como que se "seleccionan independientemente" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente de los otros. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro u otros sustituyentes.

40 El número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo puede indicarse mediante el sufijo "C_x-C_y" en el que x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. un sufijo unido a un sustituyente multicomponente solo se aplica al primer componente que va al principio de la palabra. A modo de ilustración, el término "alquilarilo" contiene dos componentes: alquilo y arilo. Por lo tanto, por ejemplo, alquilarilo C₁-C₆ se refiere a un alquilo C₁-C₆ anexo al compuesto molecular precursor a través de un grupo arilo. De forma análoga, alquilarilo C₆-C₁₀ se refiere a un grupo alquilo anexo al compuesto molecular precursor a través de un grupo arilo C₆-C₁₀. De forma análoga, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que el componente alcoxi está sustituido con uno o más radicales halógeno, aunque el prefijo "halo" en alcoxihaloalquilo indica que el componente alquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno.

50 Cuando se usan palabras para describir un elemento de unión entre dos elementos diferentes de una estructura química representada, el componente descrito más a la izquierda del elemento de unión es el componente que están unido con el elemento de la izquierda en la estructura representada. A modo de ilustración, si la estructura química es X-L-Y y L se describe como metilariletilo, entonces la estructura química sería X-metil-aril-etil-Y.

55 Si un elemento de unión en una estructura representada es un enlace, entonces el elemento de la izquierda en la estructura representada está unido directamente al elemento de la derecha en la estructura representada. Por ejemplo, si una estructura química se representa como X-L-Y y L se selecciona como un enlace, entonces la estructura química sería X-Y. Para otro ejemplo, si un resto químico se representa como -L-X y L se selecciona como un enlace, entonces el resto químico sería -X. Para otro ejemplo más, si una estructura química se representa como X-L₁-L₂-Y, X=L₁-L₂-L₃-Y o X-L₁-L₂-...-L_N-Y, y L₁, L₂, L₃, ... L_N se seleccionan como enlaces, entonces la estructura química sería X-Y.

65 Cuando una fórmula química se usa para describir un sustituyente, el guión del lado de la derecha (o la izquierda) de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia o valencias libres.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de uno o

más radicales hidrógeno en un carbono, nitrógeno u oxígeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo donde al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical o radicales hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Debe apreciarse que si hay dos o más sustituciones en un sustituyente, cada uno de los radicales distintos de hidrógeno puede ser igual o diferente a menos que se indique otra cosa.

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno que está enlazado a uno o más átomos de hidrógeno.

Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar sustituido o sin sustituir. Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede estar sustituido o sin sustituir, o sustituido con hasta ese número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, independientemente de si es inferior. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de tres posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido únicamente con tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tuviera el heteroarilo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta dos radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta dos radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta solo un radical distinto de hidrógeno.

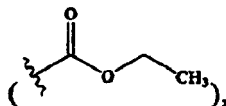
El término "alqueno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Cada doble enlace carbono-carbono puede tener geometría cis o trans en el resto alqueno, en relación a los grupos sustituidos en los carbonos del doble enlace. Los ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

El término "alquenoileno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo alquenoileno contiene típicamente de 2 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenoileno incluyen $-C(H)=C(H)-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$ y $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$.

El término "alcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxi (es decir, $-O-$ alquilo). Los ejemplos no limitantes de dicho sustituyente incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término "alcoxilquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alqueno. Los ejemplos no limitantes de alcoxilquilo incluyen terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, $-C(O)-O-$ alquilo). Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo



y terc-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilamino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a $N(R_A R_B)-$, donde R_A es alquil- $O-C(O)-$, y R_B es alquil- $O-C(O)-$ o hidrógeno. R_A y R_B pueden ser iguales o diferentes.

El término "alcoxicarbonilaminoalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a $N(R_A R_B)-$ alqueno-, donde R_A es alquil- $O-C(O)-$, y R_B es alquil- $O-C(O)-$ o hidrógeno. R_A y R_B pueden ser iguales o diferentes.

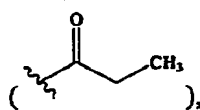
El término "alcoxicarbonilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alcoxicarbonilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alqueno. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 3-metoxi-3-oxopropilo, 3-etoxi-3-oxopropilo, 4-etoxi-2-(etoxicarbonil)-4-oxobutilo, 5-metoxi-5-oxopentilo y 6-metoxi-6-oxohexilo.

El término "alquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y octilo.

El término "alquilamino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a $-NR_A R_B$, donde R_A es alquilo y R_B es hidrógeno o alquilo. R_A y R_B pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, alquilamino C_1-C_6 se refiere a $-NR_A R_B$, donde R_A es alquilo C_1-C_6 y R_B es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

El término "alquilaminoalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a $N(R_A R_B)$ -alquileo-, donde R_A es alquilo y R_B es hidrógeno o alquilo. R_A y R_B pueden ser iguales o diferentes. Por lo tanto, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 se refiere a un $N(R_A R_B)$ -alquileo C_1-C_6 -, donde R_A es alquilo C_1-C_6 y R_B es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

El término "alquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbonilo (es decir, $-C(O)$ -alquilo). Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, etilcarbonilo



1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarbonilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxo. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquilcarboniloxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alquilcarboniloxi unido al compuesto molecular precursor a través de un resto alquileo. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(acetiloxi)etilo, 3-(acetiloxi)propilo y 3-(propioniloxi)propilo.

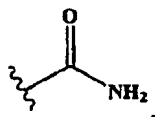
Los términos "alquileo" o "alquilenilo" (solo o junto con otro u otros términos) indican un grupo divalente obtenido a partir de una cadena hidrocarbilo saturado lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero sin limitación, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquínilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Los términos "alquínileno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquínileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ y $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

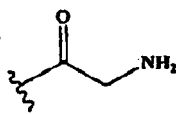
El término "amino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a $-NH_2$. La expresión "amino monosustituido" (sola o junto con otra u otras expresiones) se refiere a un sustituyente amino donde uno de los radicales hidrógeno está reemplazado con un sustituyente distinto de hidrógeno. La expresión "amino disustituido" (sola o junto con otra u otras expresiones) se refiere a un sustituyente amino donde ambos átomos de hidrógeno están reemplazados con sustituyentes distintos de hidrógeno, que pueden ser iguales o diferentes.

El término "aminocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-NH_2$, que también puede representarse como:

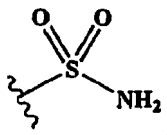


5 El término "aminoalquilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a $-alquileo-NH_2$.

El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a $-C(O)-alquileo-NH_2$. Por ejemplo, "aminometilcarbonilo" puede representarse como:



10 El término "aminosulfonilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a $-S(O)_2-NH_2$, que también puede representarse como:



15 El término "arilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, antracenoilo e indenilo. Un grupo arilo puede estar conectado al compuesto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

20 El término "arilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquileo. Los ejemplos representativos de arilalquilo sustituido/sin sustituir incluyen, pero sin limitación, bencilo, 4-(benciloxi)bencilo, 4-metoxibencilo, 4-hidroxibencilo, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropilo, 3-(fenoxi)bencilo, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)propilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-naftilmetilo, 3,5-diterc-butilo-2-hidroxibencilo, 3-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-(dimetilamino)bencilo, 4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilo, (6-metoxi-2-naftil)metilo y 2-naft-2-iletilo.

30 El término "arilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbonilo (es decir, arilalquil- $C(O)-$). Los ejemplos representativos de arilalquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, 2-naftilacetilo y fenilacetilo.

El término "arilalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxo (es decir, arilalquil- $O-$). Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-feniletotoxi, 3-naft-2-ilpropoxi y 5-fenilpentiloxi.

35 El término "arilalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo. Los ejemplos representativos de arilalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, benciloximetilo, 2-(benciloxi)etilo y (2-feniletotoxi)metilo.

40 El término "arilalcoxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de arilalcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, benciloxicarbonilo y naft-2-ilmetoxicarbonilo.

45 El término "arilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, benzoilo y naftoilo.

El término "ariloxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo arilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxo. Los ejemplos representativos de ariloxi sustituido/sin sustituir incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi y 3,5-dimetoxifenoxi.

50 El término "ariloxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo ariloxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo. Los ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, pero sin

limitación, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-iloxipropilo y fenoximetilo.

El término "ariloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo ariloxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo.

5 El término "ariltio" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un grupo arilo unido al compuesto molecular precursor a través de un átomo de azufre (es decir, aril-S-). Los ejemplos representativos de ariltio incluyen, pero sin limitación, feniltio, naftalen-1-iltio y naftalen-2-iltio.

10 El término "ariltioalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a aril-S-alquilen-. Los ejemplos representativos de ariltioalquilo incluyen, pero sin limitación, (feniltio)metilo, 2-(feniltio)etilo y 3-(feniltio)propilo.

El término "ariltioalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo ariltioalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo oxo.

15 El término "ariltioalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo ariltioalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquilen.

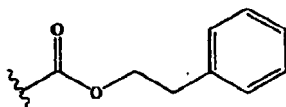
20 Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" o "carbociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sistema de anillo saturado (por ejemplo, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalqueno" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "arilo") que contiene cero anillos heteroaromáticos y típicamente de 3 a 18 átomos de carbono en el anillo. "Átomos de anillo" o "miembros de anillo" son los átomos enlazados entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyentes cíclico. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, o dos o más anillos condensados o anillos espiro o puenteados. Un carbociclilo puede contener de 3 a 25 14 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₃-C₁₄, tal como cicloalquilo C₃-C₁₄), de 3 a 10 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₃-C₁₀, tal como cicloalquilo C₃-C₁₀), de 3 a 8 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₃-C₈, tal como cicloalquilo C₃-C₈), de 3 a 6 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₃-C₆, tal como cicloalquilo C₃-C₆), de 4 a 8 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₄-C₁₀, tal como cicloalquilo C₄-C₁₀ y cicloalqueno C₄-C₁₀), de 4 a 8 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₄-C₈, tal como cicloalquilo C₄-C₈ y cicloalqueno C₄-C₈), o de 5 a 7 miembros de anillo (es decir, carbociclilo C₅-C₇, tal como cicloalquilo C₅-C₇, cicloalqueno C₅-C₇ y fenilo). Un carbociclilo sustituido puede tener geometría cis o trans. Los ejemplos representativos de grupos carbociclilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidronaftalenilo, octahidroindenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, isoindenilo, biciclodecanilo, antraceno, fenantreno, 35 benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo"), decalinilo y norpinanilo. Un grupo carbociclilo puede estar unido al compuesto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

40 El término "carbociclilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquilen. Por ejemplo, carbociclil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo carbociclilo C₃-C₁₀ unido al compuesto molecular precursor a través de alquilen C₁-C₆. De forma análoga, carbociclil C₅-C₇-alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo carbociclilo C₅-C₇ unido al compuesto molecular precursor a través de alquilen C₁-C₆.

45 El término "carbociclilalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo oxo (es decir, carbociclil-alquilen-O-). Por ejemplo, carbociclil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₆ se refiere a un grupo carbociclil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₆ unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo oxo. De forma análoga, un grupo carbociclil C₅-C₇-alcoxi C₁-C₆ se refiere a un grupo carbociclil C₅-C₇-alquilo C₁-C₆ unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo oxo.

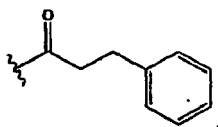
50 El término "carbociclilalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un alquilen, (es decir, carbociclil-alquilen-O-alquilen-). Por ejemplo, carbociclilo C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo carbociclilo C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₆ unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquilen C₁-C₆.

55 El término "carbociclilalcoxycarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, -C(O)-O-alquilen-carbociclilo). Por ejemplo, carbociclil C₃-C₁₀-alcoxycarbonilo C₁-C₆ se refiere a un grupo carbociclil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₆ unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo. Como un ejemplo no limitante, "feniletoxicarbonilo" puede representarse como:

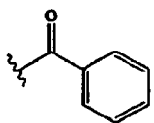


60 El término "carbociclilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilalquilo

unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquileo-carbociclilo). Por ejemplo, "feniletilcarbonilo" puede representarse como:



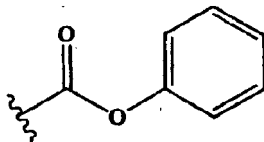
- 5 El término "carbociclicarbonilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un grupo carbociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbonilo (es decir, carbociclicil-C(O)-). Por ejemplo, "fenilcarbonilo" puede representarse como:



- 10 El término "carbocicliciloxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxo (es decir, carbociclicil-O-).

El término "carbocicliciloxialquilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un grupo carbocicliciloxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, carbociclicil-O-alquileo-).

- 15 El término "carbocicliciloxycarbonilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un grupo carbocicliciloxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-O-carbociclicililo). Por ejemplo, "feniloxycarbonilo" puede representarse como:



- 20 El término "carbociclicilitio" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un átomo de azufre (es decir, carbociclicil-S-).

El término "carbociclicilitioalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclicil-alquileo-S-.

- 25 El término "carbociclicilitioalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclicil-alquileo-S-alquileo-.

- 30 El término "carbociclicilitioalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclicilitio unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, carbociclicil-S-alquileo-).

- 35 El término "carbociclicilcarbociclicililo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclicililo unido al compuesto molecular precursor a través de otro grupo carbociclicililo (es decir, carbociclicil-carbociclicil-). Por ejemplo, carbociclicililo C₃-C₁₀-carbociclicil C₅-C₇ se refiere a un grupo carbociclicililo C₃-C₁₀ unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbociclicililo C₅-C₇ es decir, carbociclicililo C₃-C₁₀-carbociclicil C₅-C₇-).

El término "carbociclicilcarbociclicilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclicil-carbociclicililo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo.

- 40 El término "carbociclicilalcoxycarbociclicilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclicil-alquileo-O-carbociclicil-alquileo-. Por ejemplo, carbociclicililo C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₆-carbociclicil C₅-C₇-alquilo C₃-C₄ se refiere a carbociclicililo C₁-C₁₀-alquileo C₁-C₆-O-carbociclicil C₅-C₇-alquileo C₃-C₄-.

- 45 El término "(carbociclicilalquil)carbociclicilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere un carbociclicil-alquileo-carbociclicil-alquileo-. Por ejemplo, carbociclicil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-carbociclicil C₅-C₇-alquilo C₃-C₄ se refiere a carbociclicil C₃-C₁₀-alquileo C₁-C₆-carbociclicil C₅-C₇-alquileo C₃-C₄-.

El término "carbociclicilalcoxialcociicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclicil-alquileo-O-heterociclicil-alquileo-.

- 50 El término "carbociclicilcarbonilheterociclicilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclicil-C(O)-

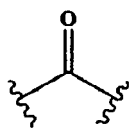
heterociclil-alquileo-.

El término "carbociclilheterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclil-heterociclil-alquileo-.

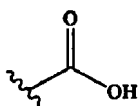
5 El término "carbociclilcarbonilcarbociclilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclil-C(O)-carbociclil-alquileo-. Por ejemplo, carbociclilo C₃-C₁₀-carbonilcarbociclil C₄-C₈-alquilo C₁-C₆ se refiere a carbociclilo C₃-C₁₀-C(O)-carbociclil C₄-C₈-alquileo C₁-C₆-.

10 El término "(carbociclilalquil)heterocicloalquilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a carbociclil-alquileo-heterociclil-alquileo.

El término "carbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -C(O)-, que también puede representarse como:



15 El término "carboxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -C(O)-OH, que también puede representarse como:



20 El término "carboxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carboxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero sin limitación, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

25 La expresión "amino cíclico" (sola o junto con otra u otras expresiones) se refiere a un resto heterociclilo que comprende al menos un átomo de nitrógeno, siendo el resto de átomos en el anillo carbono y opcionalmente nitrógeno o azufre. Los ejemplos no limitantes de dichos restos incluyen grupos piperidinilo; piperazinilo y tiazina.

30 El término "cicloalqueno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente carbociclilo no aromático, parcialmente insaturado que tiene cero heteroátomos de miembros de anillo y típicamente de 4 a 18 miembros de anillo de carbono. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y octahidronaftalenilo.

35 El término "cicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo carbociclilo saturado que contiene cero miembros de anillo de heteroátomo y típicamente de 3 a 18 miembros de anillo de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decalinilo y norpinanilo.

40 El término "cicloalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo cicloalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo.

El término "ciano" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -CN, que también puede representarse como



45 El término "dialquilamino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -NR_AR_B, donde R_A y R_B se seleccionan independientemente entre grupos alquilo.

50 El término "dialquilaminocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo dialquilamino unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, N(R_AR_B)-C(O)-, donde R_A y R_B se seleccionan independientemente entre grupos alquilo).

El término "formilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo -C(O)H.

El término "halógeno" o "halo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical flúor (que puede representarse como -F), radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br) o radical yodo (que puede representarse como -I).

5 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, "haloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquilo donde al menos un radical hidrógeno está reemplazado con un radical halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. A modo de ilustración adicional, "haloalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alcoxi donde al menos un radical hidrógeno está reemplazado con un radical halógeno. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 1,1,1-trifluoroetoxi. Debe apreciarse que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

15 El prefijo "perhalo" indica que todos los radicales hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido están reemplazados con radicales halógeno independientemente seleccionados, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente está reemplazado con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo típicamente identificará el radical halógeno. Por lo tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que todos los radicales hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido están sustituido con un radical flúor. A modo de ilustración, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo donde un radical flúor está en el lugar de cada radical hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes perfluoroalquilo incluyen trifluorometilo (-CF₃), perfluoroisopropilo, perfluorobutilo, perfluorodecilo y perfluorododecilo. A modo de ilustración adicional, el término "perfluoroalcoxi" se refiere a un sustituyente alcoxi donde cada radical hidrógeno está reemplazado con un radical flúor. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes perfluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi (-O-CF₃), perfluoroisopropoxi, perfluorobutoxi, perfluorodecoxi y perfluorododecoxi.

Los términos "heterociclo" o "heterociclo" o "heterociclilo" (solos o junto con otro u otros términos) se refieren a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "heterocicloalqueno" o "heterocicloalquino") o completamente insaturado (por ejemplo, "heteroarilo") que contiene típicamente de 3 a 18 átomos en el anillo, donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), seleccionándose el resto de átomos en el anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterociclilo puede estar unido al compuesto molecular precursor mediante cualquier átomo de carbono o de nitrógeno sustituible en el grupo, con la condición de que de cómo resultado una molécula estable.

Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 14 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo M₃-M₁₄), de 3 a 8 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo M₃-M₈), de 3 a 6 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo M₃-M₆) o de 5 a 6 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo M₅-M₆). Los ejemplos no limitantes de heterociclos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "fuzanilo") y 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo y 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo y 1,3,4-dioxazolilo), oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo y 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo") y pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo y 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo y p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Un heterociclilo también puede incluir, sin limitación, dos o más anillos condensados entre sí, tales como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8]naftiridinilo y [1,6]naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizínilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo y pirido[4,3-b]-piridinilo), piridopirimidina y pteridinilo. Otros ejemplos no limitantes de heterociclos de anillo condensado incluyen heterociclos benzo condensados, tales como indolilo, isoindolilo, indolenilo (también conocido como "pseudindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"); benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") e isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") y quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromenilo" e "isocromenilo"), benzotiofuranilo (también conocido como "tiocromenilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como

5 "benzoisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" y "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo" e "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo y 3,1,4-benzoxazinilo), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzoisoxazinilo y 1,4-benzoisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo y acridinilo.

10 El la expresión heterociclilo de "anillo condensado dos veces" (sola o junto con otra u otras expresiones) se refiere a un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene dos anillos condensados. Los ejemplos no limitantes de heterociclilos de anillo condensado dos veces incluyen naftiridinilo (incluyendo [1,8]naftiridinilo y [1,6]naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizínilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, piridopiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopirranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

20 Un heterociclilo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, el átomo o átomos de azufre se oxidan para dar SO o SO₂. El heteroátomo o heteroátomos de nitrógeno en un heterociclilo pueden estar cuaternizados o no, y pueden oxidarse o no para dar N-óxido. Además, el heteroátomo o heteroátomos de nitrógeno pueden estar o no N-protegidos.

25 Como se usa en la presente memoria, el número de átomos en el anillo en un resto heterociclilo puede identificarse mediante el sufijo "M_x-M_y", donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos en el anillo en el resto heterociclilo.

El término "heterocicloalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterocicloalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo oxí.

30 El término "heterocicloalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterocicloalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heterociclil-alquileo-O-alquileo-).

35 El término "heterocicloalcoxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterocicloalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, heterociclil-alquileo-O-C(O)-).

El término "heterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (por ejemplo, heterocicloalquilo C₁-C₆).

40 El término "heterocicloalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterocicloalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquileo-heterociclilo).

El término "heterociclocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, -C(O)-heterociclilo).

45 Los términos "heterocicliloxi" o "(heterociclo)oxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxí.

50 El término "(heterociclo)oxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterocicliloxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heterociclil-O-alquileo-).

El término "(heterociclo)oxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo (heterociclo)oxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, heterociclil-O-C(O)-).

55 El término "heterociclotio" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de -S-.

El término "heterociclotioalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclil-alquileo-S-.

60 El término "heterociclotioalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclil-alquileo-S-alquileo-.

El término "heterociclotioalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterociclotio unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heterociclil-S-alquileo-).

65 El término "heterociclocarbociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo carbociclilo (es decir, heterociclo-carbociclilo-).

El término "heterociclocarbociclilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heterociclocarbociclilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heterociclil-carbociclil-alquileo-).

- 5 El término "(heterociclo)alcoxicarbociclilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere un heterociclo-alquileo-O-carbociclil-alquileo-.

El término "(heterociclo)carbonilcarbociclilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclo-C(O)-arbociclil-alquileo-.

- 10 El término "(heterociclo)heterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclo-heterociclo-alquileo-.

- 15 El término "(heterociclo)alcoxiheterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclo-alquileo-O-heterociclo-alquileo-.

El término "(heterociclo)carbonilheterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclo-C(O)-heterociclo-alquileo-.

- 20 El término "(heterocicloalquil)carbociclilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclo-alquileo-carbociclil-alquileo-.

- 25 El término "(heterocicloalquil)heterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heterociclo-alquileo-heterociclo-alquileo-. Por lo tanto, por ejemplo, (heterociclo M₃-M₁₀-alquil C₁-C₆)M₅-heterocicloalquilo C₁-C₃ se refiere a heterociclo M₃-M₁₀-alquileo C₁-C₆-heterociclo M₅-M₆-alquileo C₁-C₃-.

- 30 El término "heteroarilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo aromático contiene típicamente de 5 a 18 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos de cinco miembros incluyen imidazolilo; furanilo; tiofenilo (o tienilo o tiofuranilo); pirazolilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- y 1,3,4-oxadiazolilo; e isotiazolilo. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos de seis miembros incluyen piridinilo; pirazinilo; pirimidinilo; piridazinilo; y 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos de anillo condensado de 6/5 miembros incluyen benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos de anillo condensado de 6/6 miembros incluyen quinolinilo; isoquinolinilo; y benzoxazinilo (incluyendo cinnolinilo y quinazolinilo).

- 35 El término "heteroarilalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heteroarilalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo oxi (es decir, heteroaril-alquileo-O-). Los ejemplos representativos de heteroarilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-piridin-3-iletoxi, 1,3-tiazol-5-ilmetoxi, 3-quinolin-3-ilpropoxi y 5-piridin-4-ilpentiloxi.

- 40 El término "heteroarilalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heteroaril-alquileo-O-alquileo-). Los ejemplos representativos de heteroarilalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, (2-piridin-3-iletoxi)metilo, (3-quinolin-3-ilpropoxi)metilo, (1,3-tiazol-5-ilmetoxi)metilo y 2-(5-piridin-4-ilpentiloxi)etilo.

- 45 El término "heteroarilalcoxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, heteroaril-alquileo-O-C(O)-). Los ejemplos representativos de heteroarilalcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, (2-piridin-3-iletoxi)carbonilo, (3-quinolin-3-ilpropoxi)carbonilo, 2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonilo y (5-piridin-4-ilpentiloxi)carbonilo.

- 50 El término "heteroarilalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilo unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, 3-quinolinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, 1 H-imidazol-4-ilmetilo, 1H-pirrol-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo y 2-pirimidin-2-ilpropilo.

El término "heteroarilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilalquilo unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, heteroaril-alquileo-C(O)-).

- 55 El término "heteroarilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilo unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilcarbonilo, (1,3-tiazol-5-il)carbonilo y quinolin-3-ilcarbonilo.

- 60 El término "heteroariloxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilo unido al compuesto molecular precursor a través de un resto oxi. Los ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero sin limitación, piridin-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

El término "heteroariloxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroariloxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heteroaril-O-alquileo-).

5 El término "heteroariloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroariloxi unido al compuesto molecular precursor a través de a grupo carbonilo (es decir, heteroaril-O-C(O)-).

El término "heteroariltio" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilo unido al compuesto molecular precursor a través de -S-.

10 El término "heteroariltioalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heteroaril-alquileo-S-.

El término "heteroariltioalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a heteroaril-alquileo-S-alquileo-.

15 El término "heteroariltioalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroariltio unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, heteroaril-S-alquileo-).

El término "hidrógeno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical hidrógeno y puede representarse como -H.

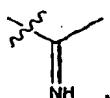
20 El término "hidroxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquilo donde uno o más radicales hidrógeno están reemplazados con -OH. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

25

El término "ceto" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical oxo y puede representarse como =O.

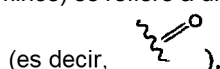
El término "iminoalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical de la fórmula



30 donde el H puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o hidroxi, en cuyo caso el sustituyente sería alquiliminoalquilo o hidroxiiminoalquilo respectivamente.

El término "nitro" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -NO₂.

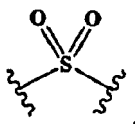
35 El término "oxo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un resto =O



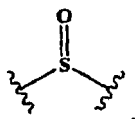
El término "oxi" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a -O-.

40 El término "propargilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere al radical monovalente representado como: -CH₂-CH≡CH.

45 El término "sulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -S(O)₂-, que también puede representarse como:



El término "sulfinilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)-, que también puede representarse como:



50

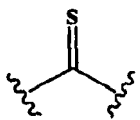
El término "tio" o "tia" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a -S-.

5 El término "tiol," "mercapto" o "sulfhidrilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo, (es decir, -SH). Por lo tanto, por ejemplo, tiolalquilo se refiere a un sustituyente alquilo donde uno o más radicales hidrógeno están reemplazados con -SH, aunque alquiltio significa alquil -S-.

10 El término "tioalcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo alquilo unido al compuesto molecular precursor a través de -S-. Los ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio y butiltio:

10 El término "tioalcoxialquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo tioalcoxi unido al compuesto molecular precursor a través de un grupo alquileo (es decir, alquil-S-alquileo-).

15 El término "tiocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un carbonilo donde el átomo de oxígeno se ha reemplazado por un azufre. Dicho sustituyente puede representarse como -C(S)-, y también puede representarse como:



20 La expresión "farmacéuticamente aceptables" se usa como adjetivo para referirse a que nombre modificado es adecuado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de cada sustancia activa que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo una reducción en la carga viral.

25 El término "profármaco" se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles química o metabólicamente y se transforman, mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Un profármaco de un compuesto puede formarse de manera convencional por reacción de un grupo funcional del compuesto (tal como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo). La forma de derivado profármaco habitualmente ofrece ventajas en solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de un mamífero (véase, Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos para los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparados por reacción del compuesto ácido precursor con una amina adecuada. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, acetato, formiato, benzoato u otros derivados acilados de grupos funcionales alcohol o amina dentro de los compuestos de la invención.

40 El término "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, tanto orgánicas como inorgánicas. Esta asociación física incluye habitualmente enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos aislables y en fase de solución. Los solvatos ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos y metanolatos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que no tienen un plano de simetría y por tanto no pueden superimponerse a su imagen especular. Una molécula quiral puede existir de dos formas, una dextrógira y una levógira.

45 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero tienen configuraciones tridimensionales diferentes. El término estereoisómero incluye, por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros.

50 La expresión "isómero cis-trans" se refiere a estereoisómeros que se diferencian en sus estereoquímicas en torno a un doble enlace o anillo. Los isómeros cis-trans también se denominan isómeros geométricos.

El término "enantiómero" se refiere a estereoisómeros de una sustancia quiral que tienen una relación de imagen especular.

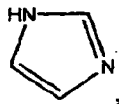
55 El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros o imágenes especulares entre sí.

La expresión "mezcla racémica" se refiere a una mezcla que consiste en partes iguales de enantiómeros (+) y (-) de una sustancia quiral. Incluso aunque las moléculas individuales sean quirales, las mezclas racémicas son ópticamente inactivas.

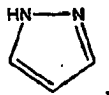
60 El término "tautómero" se refiere a isómeros que son interconvertibles. Por ejemplo, enoles y cetonas son

tautómeros porque se interconvierten por tratamiento con ácido o base.

La expresión "isómero posicional" se refiere a dos cualesquiera o más isómeros constitucionales que se diferencian en la posición de un sustituyente o grupo en particular. Los grupos funcionales pueden estar unidos en posiciones estructuralmente no equivalentes en un esqueleto de carbono. Por ejemplo, [1,3]imidazol, representado como



y [1,4]imidazol, representado como



son isómeros posicionales.

La expresión "grupo protector de N" o "N-protegido" se refiere a aquellos grupos capaces de proteger un grupo amino frente a reacciones indeseadas. Se describen grupos protectores de N que se usan habitualmente, en Greene and Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores de N incluyen grupos acilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, o 4-nitrobenzoilo; grupos sulfonilo, tales como bencenosulfonilo o p-toluenosulfonilo; grupos sulfenilo como fenilsulfenilo (fenil-S-) o trifenilmetilsulfenilo (tritol-S-); grupos sulfinilo, tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-) o t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-); grupos que forman carbamato, tales como benciloxycarbonilo, p-clorobenciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo, p-bromobenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxycarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxycarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, benzhidriloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxycarbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo o feniltiocarbonilo; grupos alquilo, tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo o benciloximetilo; p-metoxifenilo; y grupos sililo, tales como trimetilsililo. Los grupos protectores de N preferidos incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxycarbonilo (Boc) y benciloxycarbonilo (Cbz).

Las siguientes abreviaturas se usan en los Métodos Sintéticos Generales y Ejemplos descritos a continuación:

AcOH = ácido acético

atm = atmósferas

Boc = N-t-butoxicarbonilo (grupo protector)

CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol

CH₂Cl₂ = cloruro de metileno (diclorometano)

CuI = yoduro cuproso [yoduro de sobre (I)]

DCE = 1,2-dicloroetano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DMA = N,N-dimetilacetamida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EDCI = clorhidrato de (N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EMME = éster dietílico del ácido 2-etoximetileno-malónico

Et₃N = trietilamina

Éter = éter dietílico

Etl = yoduro de etilo

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

Fe = hierro

Fe(AcAc)₃ = acetilacetato de hierro (III)

cloruro Fmoc = cloroformiato de 9-fluorenilmetilo

HOBt = N-Hidroxibenzotriazol

base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina

IPA = alcohol isopropílico

K₂CO₃ = carbonato potásico

	KOH = hidróxido potásico
	LDA= diisopropilamina de litio
	MeOH = metanol
	MsCl = cloruro de metanosulfonilo
5	NaH = hidruro sódico
	NH ₂ OH-HCl = clorhidrato de hidroxilamina
	NMP= 1-metil-2-pirrolidinona
	Mg ₂ SO ₄ = sulfato de magnesio
	Na ₂ SO ₄ = sulfato sódico
10	NH ₃ = amoniaco
	NH ₄ Cl = cloruro de amonio
	NH ₄ OH = hidróxido de amonio
	PG = grupo protector, tal como Boc- o Troc-
	POCl ₃ = oxiclóruo de fósforo
15	R-MgCl = reactivo de Grignard
	R-I = yoduro de alquilo o yoduro de alquilo sustituido
	SnCl ₂ = cloruro estanoso (cloruro de estaño (II))
	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
20	TLC = cromatografía de capa fina
	Anhidruro Trifílico = anhídrido trifluorometanosulfónico
	Troc = 2,2,2-tricloroetoxicarbonil- (grupo protector)

Métodos Sintéticos Generales y Ejemplos

25 Los siguientes métodos sintéticos y esquemas ilustran los métodos generales mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden prepararse. Pueden obtenerse materiales de partida de fuentes comerciales o prepararse usando métodos bien conocidos para los expertos en la materia. A modo de ejemplo, pueden usarse rutas sintéticas generales a las que se muestran más adelante en el presente documento, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica química de síntesis orgánica o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la materia.

30 La presente invención pretende incluir compuestos preparados tanto por procesos sintéticos o procesos metabólicos. Los procesos metabólicos incluyen aquellos que aparecen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*), o los que aparecen *in vitro*.

40 Si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los métodos sintéticos de la presente invención, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que es estable a las condiciones de reacción en estos métodos. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o compuesto diana. Los grupos protectores adecuados y métodos para proteger o desproteger sustituyentes se conocen bien en la técnica, pueden encontrarse ejemplos de los mismos en Greene and Wuts, *supra*.

Preparación de Compuestos 7-sustituido-4-sustituido-[1,8]Naftiridina

45 Se muestra en los Esquemas 1, 2, 3 y 4 posteriores un método representativo para la preparación de estos compuestos de tipo [1,8]naftiridina.

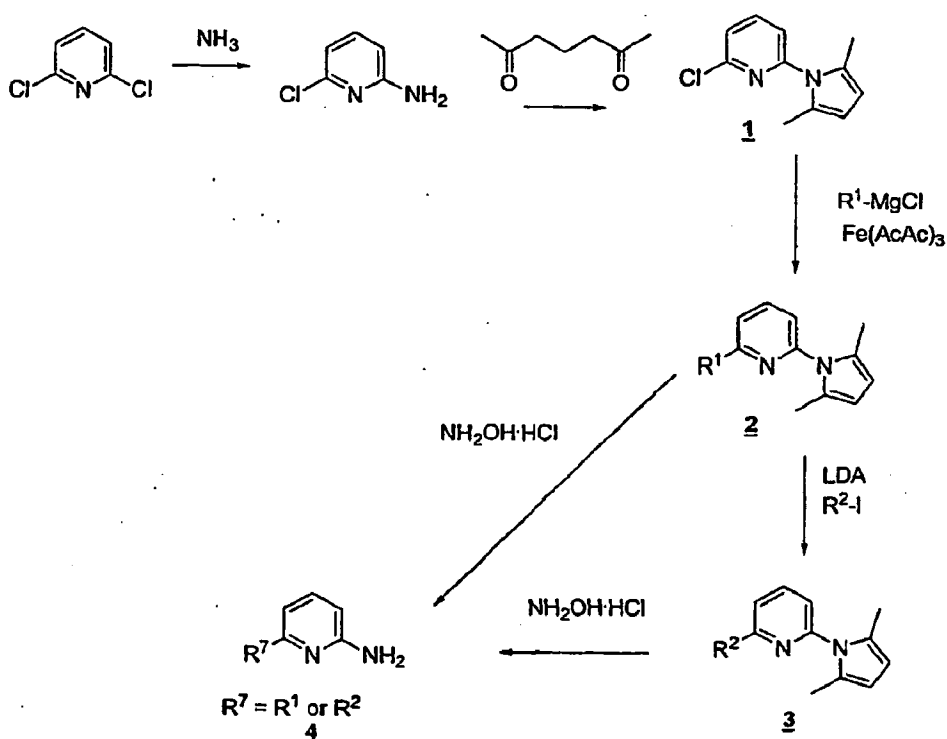
50 Los compuestos de 7-sustituido-4-sustituido-[1,8]naftiridina se sintetizan generalmente (Esquema 4) acoplado un compuesto 8 de 7-sustituido-4-cloro-[1,8]naftiridina con un compuesto de acoplamiento, tal como **10**, **11** y **12** (Esquema 3). Pueden prepararse otras [1,8]naftiridinas 4-sustituidas de una manera similar utilizando los compuestos de acoplamiento adecuados.

Preparación de 2-aminopiridinas 6-sustituidas

55 En una preparación típica descrita en el Esquema 1, una solución de 2,6-dicloropiridina se trata con hidróxido de amonio en un reactor metálico cerrado herméticamente a aproximadamente 180 °C durante aproximadamente 40 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el producto se filtra, dando 6-cloro-2-aminopiridina. Una solución de este producto y hexano-2,5-diona en benceno se trata con ácido acético, se calienta calentó a condiciones de reflujo con retirada azeotrópica de agua durante aproximadamente 20 horas. Esta mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío para dar 6-cloro-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il-piridina) 1. El compuesto **1** se trata con un reactivo de Grignard (R-MgX) en tetrahidrofurano seco (THF) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añade acetilacetato de hierro (III) [Fe(AcAc)₃] y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. Durante la reacción se añaden dos cargas de adición de reactivo de Grignard y catalizador de hierro. La reacción se interrumpe vertiendo dentro ácido

acético al 5% y extrayendo con éter. La capa de éter se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina 6-sustituida **2**. El compuesto **2** puede convertirse directamente en una 2-aminopiridina 6-sustituida **4** puede funcionalizarse adicionalmente haciéndola reaccionar con un yoduro de alquilo o un yoduro de alquilo sustituido en presencia de diisopropilamida de litio (LDA). En este caso, una solución del compuesto **2** en tetrahidrofurano seco se añade gota a gota durante aproximadamente 30 minutos a una solución agitada de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano seco a -30 °C. Después, se añade un yoduro de alquilo o un yoduro de alquilo sustituido (R-1) en tetrahidrofurano durante aproximadamente 30 minutos y después se calienta a temperatura ambiente. Después de dos horas la mezcla de reacción se inactiva vertiéndola en una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrae con éter. La solución de éter se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío, dando la -2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina 6-sustituida **3**. Una solución del compuesto de éter **2** ó **3** y clorhidrato de hidroxilamina en etanol y agua se calienta a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 16 horas, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío, dando la aminopiridina 6-sustituida **4** que se usa en el Esquema 2. El sustituyente 6 en el Esquema 1 es R⁷ que se ha descrito anteriormente.

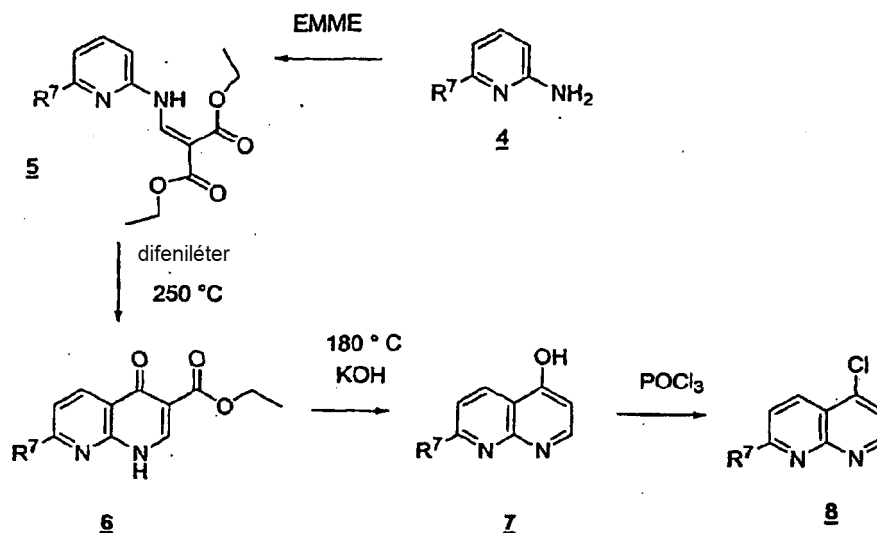
Esquema 1: Método de Preparación de 2-Aminopiridinas 6-sustituidas



Preparación de -4-cloro-[1,8]Naftiridinas 7-sustituidas

Un preparación típica descrita en el Esquema 2 consiste en mezclar una 2-aminopiridina 6-sustituida **4** y éster dietílico del ácido 2-etoximetileno-malónico (EMME) y calentando a aproximadamente 100 °C con agitación durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con hexano, el sólido resultante se filtra y se seca al vacío para dar el éster del ácido aminometileno malónico **5**. Después, el compuesto **5** se disuelve en difeniléter y la solución resultante se calienta a 250 °C durante aproximadamente 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución con hexano del sólido resultante se filtra y se seca al vacío, dando el éster etílico del ácido 4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico 7-sustituido "E". Una solución del compuesto **6** e hidróxido potásico (KOH) se calienta en un reactor metálico cerrado herméticamente a 180 °C durante aproximadamente 16 horas, se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se filtra y se seca, dando el [1,8]naftiridin-4-ol 7-sustituido **7**. Una mezcla del compuesto **7** se mezcla con oxiclورو de fósforo (POCl₃) y se calienta a aproximadamente 50 °C con agitación durante 6 horas, se inactiva con frío vertiéndola en hielo. Se enfría, después se ajusta a pH 10 con hidróxido de amonio concentrado y se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra al vacío dando la 4-cloro-[1,8]naftiridina 7-sustituida **8**. Los sustituyentes para el compuesto **8** se muestran en el Esquema 2 como R⁷ que se ha descrito anteriormente.

Esquema 2: Método de preparación de 4-cloro-[1,8]naftiridinas sustituidas.



Preparación de Agentes de Acoplamiento de Aminofenilo (10, 11 y 12)

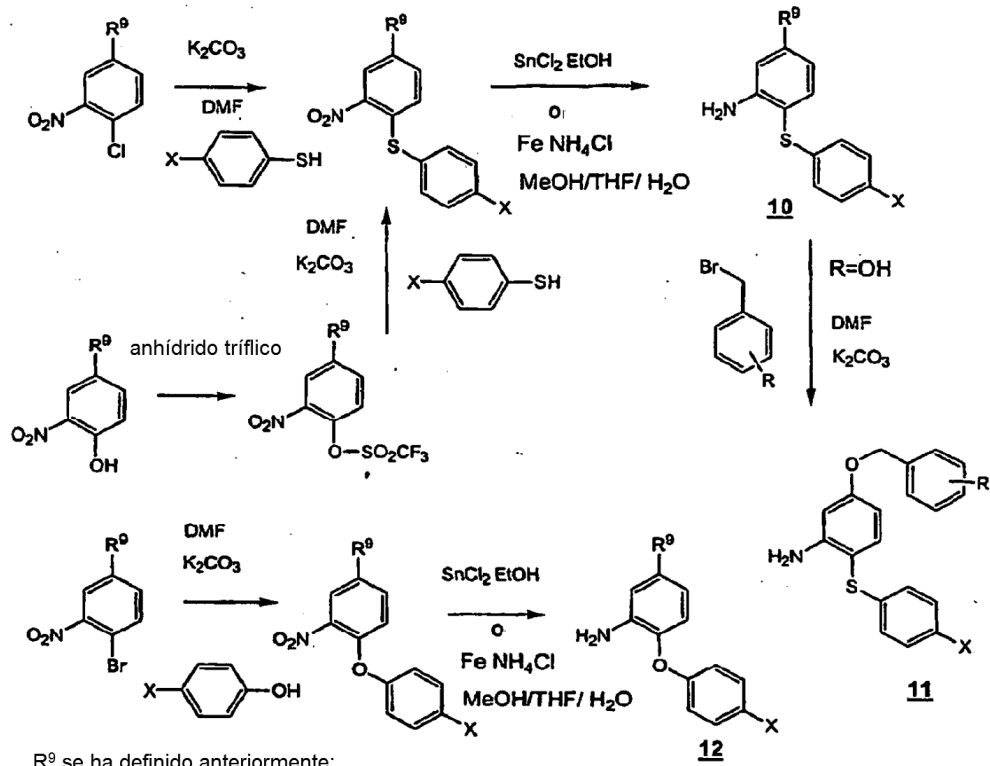
5 Una amplia diversidad de agentes de acoplamiento de amino fenilo es posible. Los agentes en el Esquema 3 son ilustrativos de esta diversidad.

10 En una preparación típica, un compuesto de sustituido de 2-cloro-nitrobenzoceno en dimetilformamida (DMF) se trata con un fenolato sódico a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 horas, se enfría y se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto de 2-fenilsulfanil-nitrobenzoceno sustituido. Después, este compuesto nitrobenzoceno se reduce con cloruro estanoso (SnCl₂) o hierro (Fe) en etanol. La mezcla de reacción se ajusta a pH 12 con hidróxido sódico 1 N, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentró al vacío, dando el 2-fenilsulfanil-aminobenzoceno sustituido, compuesto **10**.

20 De forma análoga, el compuesto de 2-hidroxi-nitrobenzoceno sustituido correspondiente se disuelve en dimetilformamida, se hace reaccionar con una solución de fenóxido sódico, se agita y se calienta a 100 °C durante aproximadamente 5 días. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto 2-fenoxi-nitrobenzoceno sustituido. Después, este compuesto nitrobenzoceno se reduce con cloruro de estaño (SnCl₂) y hierro (Fe) en etanol. La mezcla de reacción se ajusta a pH 12 con hidróxido sódico 1 N, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentró al vacío, dando el compuesto de 2-fenoxi-aminobenzoceno sustituido **12**.

25 De forma análoga, el compuesto **10** en el que R⁹ es hidroxi- o hidroxil- protegido puede modificarse adicionalmente alquilando el grupo hidroxi-, usando un bromuro de bencilo sustituido para dar el compuesto de 5-sustituido-fenoxi-2-sustituido-fenilsulfanil-aminobenzoceno correspondiente **11**.

Esquema 3: Preparación de Agentes de Acoplamiento de Aminofenilo



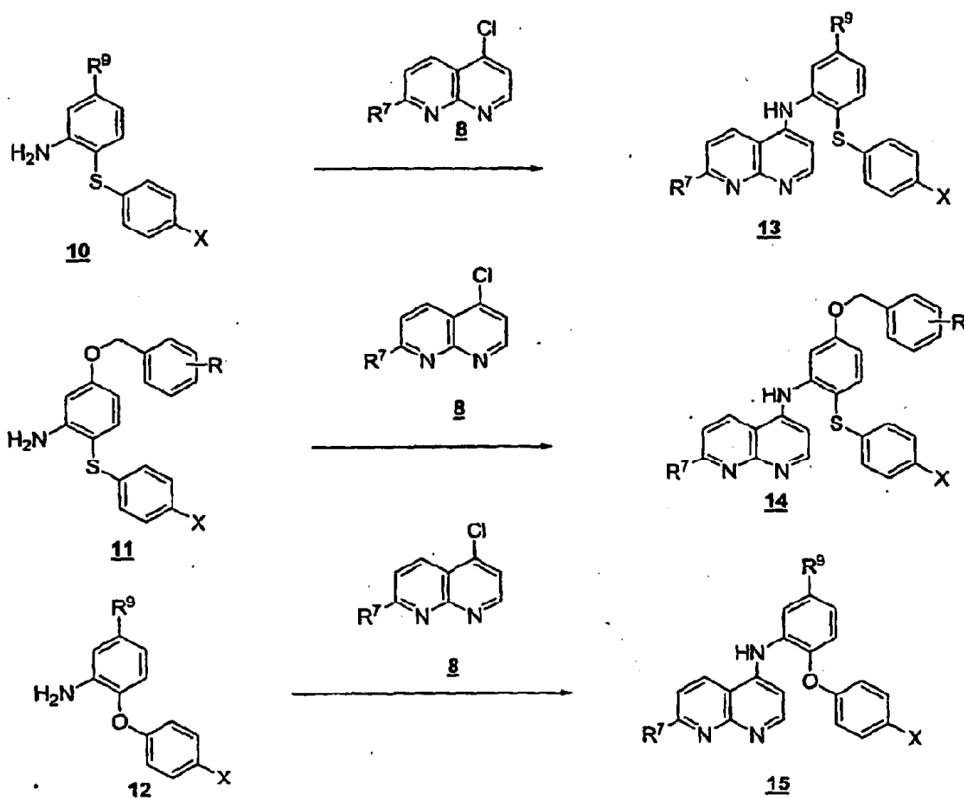
R⁹ se ha definido anteriormente;
 X es OH, NH₂, NHR, halo, alquilo o alcoxi
 R es alquilo, alcoxi, bromo, flúor, cloro o ciano

Preparación de 4-aminofenil-[1,8]naftiridinas 7 sustituidas

5 Como se muestra en el Esquema 4, el agente de acoplamiento (compuesto 10, 11, 12 o similares) adecuado para la síntesis de la 4-aminofenil-[1,8]naftiridina 7-sustituida deseada se disuelve en etanol y se hace reaccionar con el compuesto 8 en etanol a 80 °C durante aproximadamente 7 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se recristaliza en tetrahidrofurano con unas gotas de metanol. La filtración da la 4-aminofenil-[1,8]naftiridina 7-sustituida deseada 13, 14 ó 15.

10

Esquema 4: Acoplamiento de 4-Cloro-[1,8]naftiridinas sustituidas con Agentes de Aminofenilo Sustituidos



R⁹ se ha definido anteriormente;
X se ha definido anteriormente;
R se ha definido anteriormente;

5 **Preparación de Compuestos de 4-aminofenil-sustituido-pirido[2,3-d]pirimidina 7-sustituida**

Una preparación típica de compuestos de 7-sustituido-4-aminofenil-sustituido-pirido[2,3-d]pirimidina (Esquema 8) implica la reacción de acoplamiento de un agente de acoplamiento aminofenilo sustituido (descrito en los Esquemas 3, 5 y 6) con un compuesto de 2-amidino-3-cianopiridina 6-sustituida **9** (Esquema 7).

10

Preparación de Agentes de Acoplamiento de Amida

Como se describe en el Esquema 3, una gran diversidad de agentes de acoplamiento de aminofenilo es posible. En el Esquema 5, se describen compuestos aminofenilo con sustitución de amida en la posición de 3-fenilo.

15

Una anilina sustituida en cloruro de metileno se trata con cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo y N,N-diisopropilamina y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 horas. El disolvente se retira al vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar la fenil-4-cloro-3-nitrobenzamida N-sustituida **16**.

20

El compuesto **16** puede modificarse adicionalmente mediante desplazamiento del grupo 4-cloro para producir la fenoxibenzamidas 3-amino-4-sustituidas **17** y las fenilsulfanilbenzamidas 3-amino-4-sustituidas **18**.

25

Los compuestos **17** pueden prepararse típicamente haciendo reaccionar la benzamida **16** en N,N-dimetilformamida anhidra con 4-(N-t-butoxicarbonil)aminofenol (N-Boc-4-hidroxianilina) y carbonato potásico a temperatura ambiente, después se calienta a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 5 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, el disolvente se retira al vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para producir el compuesto sustituido de 4-N-t-butoxicarbonilamino **17**. El grupo protector Boc puede retirarse por una diversidad de métodos para producir compuestos de la estructura **17**.

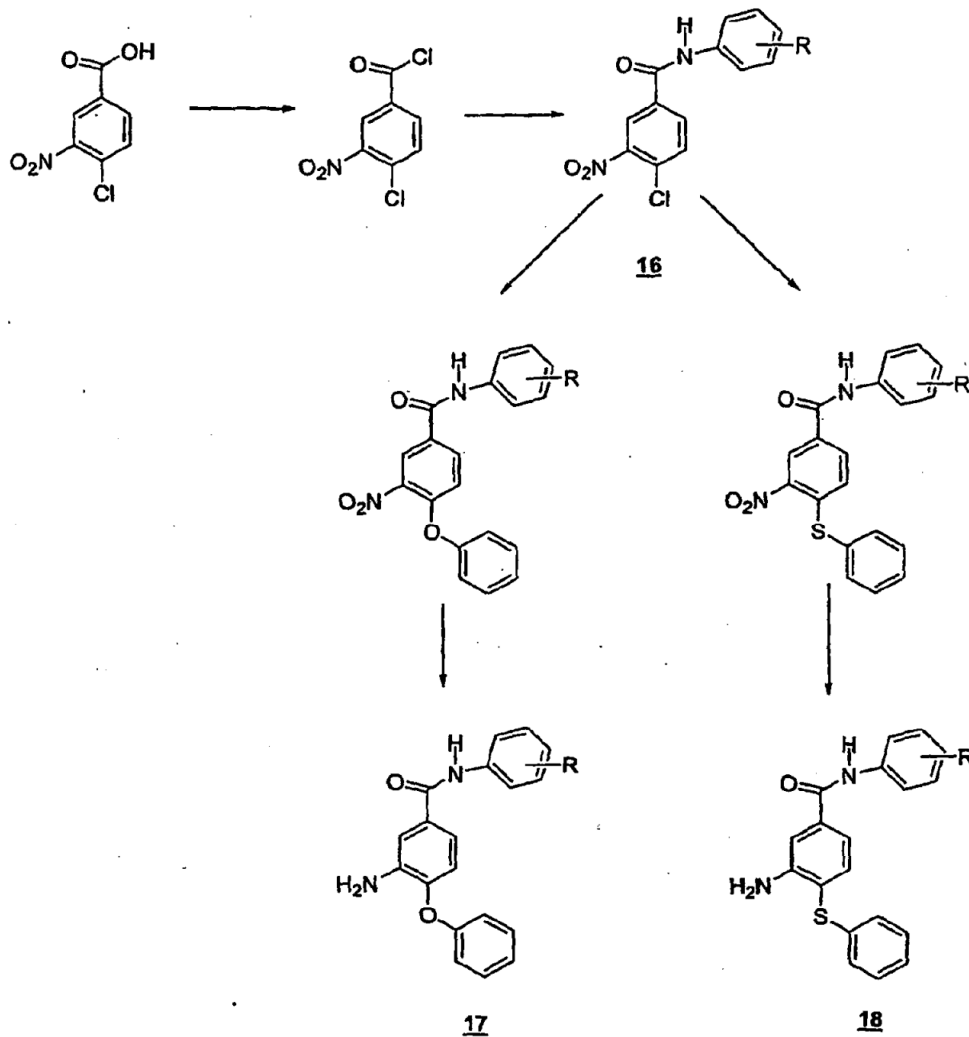
30

De una manera similar, el compuesto **16** puede hacerse reaccionar con 4-aminothlofenol y acetato sódico anhidro en etanol anhidro, calentando a reflujo durante aproximadamente 19 horas. Después de la refrigeración a temperatura

ambiente el etanol se retira al vacío, el residuo se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. La trituración del sólido con acetato de etilo-cloruro de metileno proporcionó el compuesto **18**.

5

Esquema 5: Preparación de Agentes de Acoplamiento de Amida



El anillo de fenilamida, el anillo fenoxi y el anillo fenilsulfanilo pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos necesitarán el uso de grupos protectores seguido de retirada del grupo protector en el momento adecuado. R es como se ha definido anteriormente.

10

Preparación de Agentes Inversos de Acoplamiento de Amida

La preparación de agentes de amida inversos para acoplamiento se muestra en el Esquema 6. En una preparación típica 4-fluoro-3-nitroanilina se hace reaccionar con un cloruro de benzoilo sustituido, base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina) en tetrahidrofurano con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se añade agua a la solución y el sólido resultante (compuesto **19**) se recoge por filtración y se seca en un horno de vacío.

15

Una solución del compuesto **19**, 4-hidroxitiofenol y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida se calienta a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en hielo agua, se extrae con acetato de etilo, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para dar el intermedio de 4-hidroxifenilsulfanilo. Una solución de este intermedio, polvo de hierro y cloruro de amonio en tetrahidrofurano y agua se calienta a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla resultante se enfría y se diluye con metanol y se filtra. El filtrado se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para dar el análogo de 4-hidroxi del compuesto **23**.

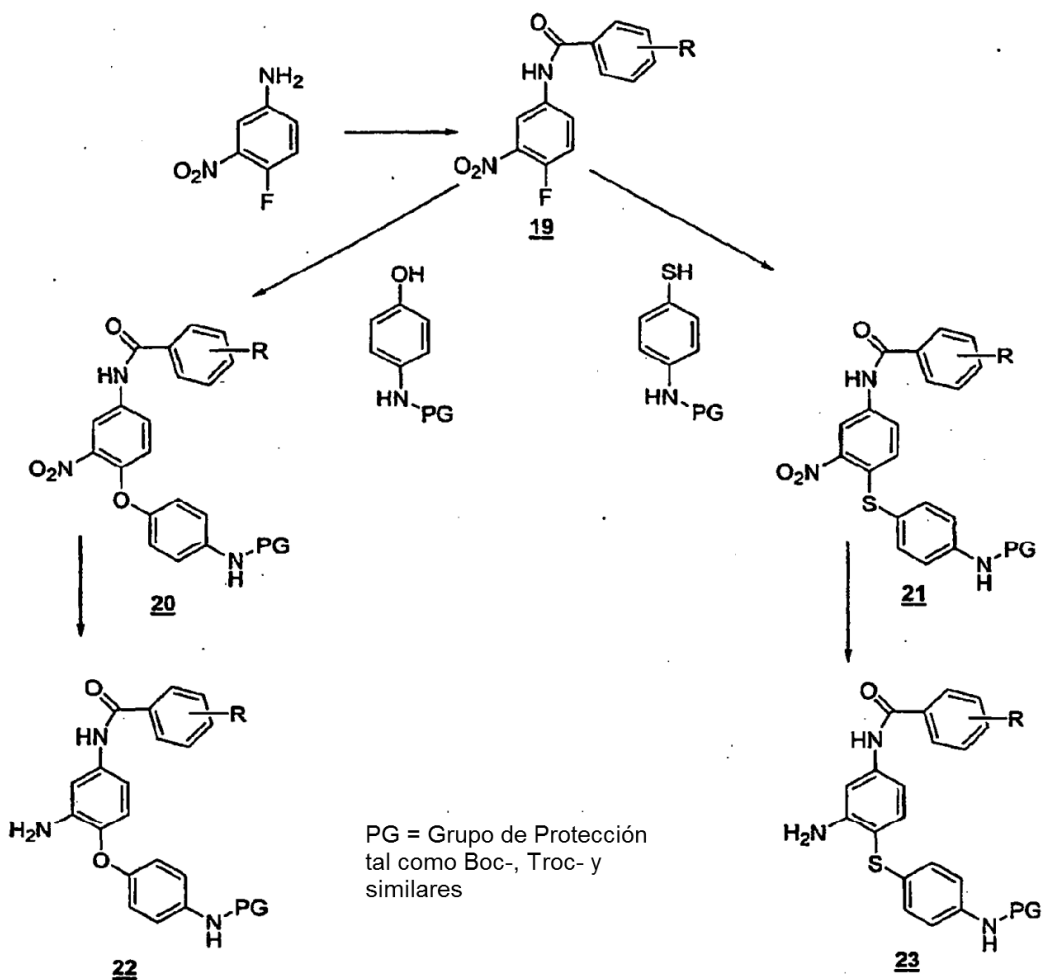
25

De forma análoga un compuesto **19** puede hacerse reaccionar con 4-aminotiofenol y carbonato de cesio en N,N-dimetilformamida a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 4 horas. Después de enfriar a temperatura

ambiente la mezcla se vierte en agua enfriada con hielo y acidifica a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío para dar el 4-aminofenilsulfanil-3-nitroaniluro correspondiente. Después, una solución de cloruro de metileno de este aniluro se hace reaccionar con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y piridina durante aproximadamente 16 horas. Después, la solución se lava con agua, después salmuera y después los extractos se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se tritura con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto de Troc-amino-protegido correspondiente **22**. Después, este compuesto de amino protegido con Troc se disuelve en etanol y tetrahidrofurano y se hace reaccionar con polvo de hierro y cloruro de amonio a reflujo durante aproximadamente 6 horas. La mezcla resultante se diluye en frío con etanol y se filtra. Los filtrados se concentran al vacío para dar el compuesto de Troc-amino protegido **23**.

De forma análoga, una solución del compuesto 19 en N,N-dimetilformamida anhidra también puede hacerse reaccionar con el 4-t-butoxicarbonilaminofenol (N-Boc-4-hidroxianilina) y carbonato potásico a temperatura ambiente, y después calentarse a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 5 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, el disolvente se retira al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto N-Boc protegido **20**. Después, el compuesto **20** se disuelve en etanol, tetrahidrofurano y agua, y se hace reaccionar con polvo de hierro y cloruro de amonio calentando la mezcla a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra y el filtrado se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto de agente de acoplamiento **22**.

Esquema 6: Preparación de Agentes de Acoplamiento de Amida Inversos

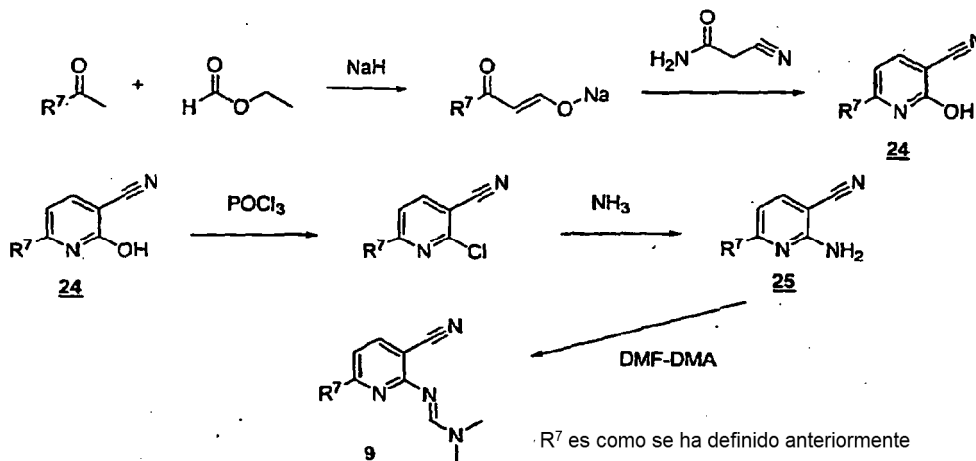


R es como se ha definido anteriormente

Preparación del Agente de Acoplamiento de N,N-Dimetilformamida 9:

La preparación de las 4-aminofenil-sustituido-pirido[2,3-d]pirimidinas 7-sustituidas puede realizarse acoplando un compuesto de N,N-dimetilformamida 9 con una diversidad de agentes de acoplamiento, algunos de los cuales se describen en los Esquemas 3, 5 y 6.

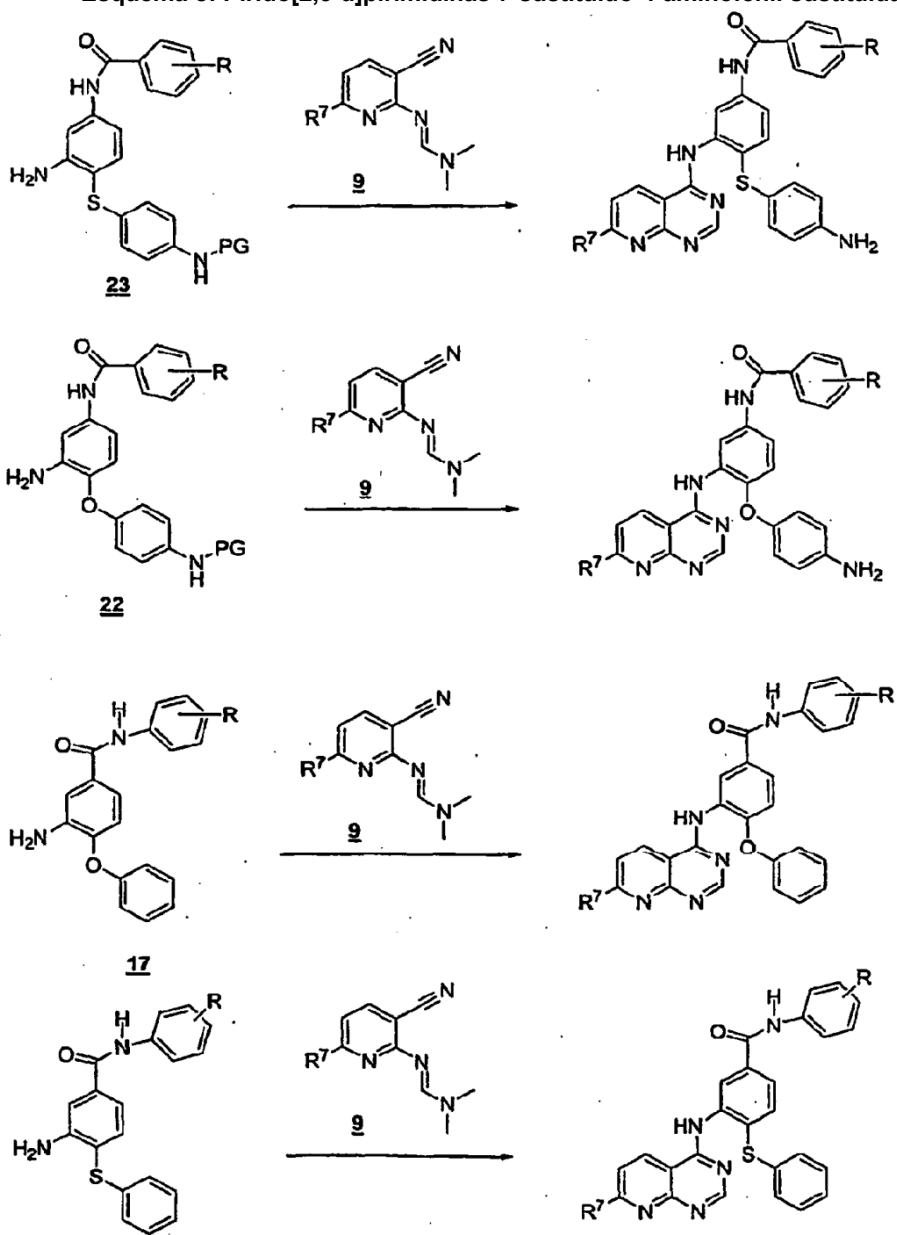
La preparación de los compuestos de N,N-dimetilformamida 9 puede realizarse como se describe en el Esquema 7. Una alquil metil cetona sustituida y formiato de etilo se añaden a una solución en éter dietílico de hidruro sódico (o metal sódico) a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 horas. Después de la adición, la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añade más cantidad de éter dietílico y el precipitado se aísla rápidamente por filtración al vacío realizada en un desecador de vacío. Este material se disuelve en agua con 2-cianoacetamida. Se añade una solución de acetato de piperidina y la solución resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a pH 4 con ácido acético glacial. El sólido resultante se aísla por filtración al vacío, se enjuaga con agua y se seca e identifica como el 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo 6-sustituido **24**. El compuesto **24** puede convertirse en la 2-cloropiridina con oxicloruro de fósforo (como se muestra en el Esquema 7) o la 2-bromopiridina. La 2-bromopiridina se prepara recogiendo una solución en tolueno del compuesto **24** y haciéndola reaccionar con bromuro de tetrabutilamonio y pentóxido de fósforo a reflujo durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se añade agua y la mezcla se agita durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con tolueno, la capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío para dar la 2-bromopiridina. Una solución en etanol de la 2-cloropiridina o la 2-bromopiridina y amoníaco líquido se hacen reaccionar en un recipiente de alta presión cerrado herméticamente a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se lava con agua y se seca para dar el 2-amino-nicotinonitrilo 6-sustituido **25**. El compuesto **25** y N,N-dimetilformamida dimetil acetal se disuelven en tolueno y se calientan a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar la 3-ciano-piridin-2-il-N,N-dimetilformamida 6-sustituida **9**.

Esquema 7: Preparación de Agentes de Acoplamiento de N,N-Dimetil Formamida*Preparación de pirido[2,3-d]pirimidinas7-sustituido-4-aminofenil-sustituidas*

Como se ha descrito anteriormente, la preparación de 4-aminofenil-sustituido-pirido[2,3-d]pirimidinas 7-sustituidas puede realizarse por acoplamiento de la 3-ciano-piridin-2-il-N,N-dimetilformamida 6-sustituida **9** como se muestra en el Esquema 7 con una diversidad de agentes de acoplamiento algunos de los mismos se describen los Esquemas 3, 5 y 6. Esta reacción de acoplamiento se describe en el Esquema 8.

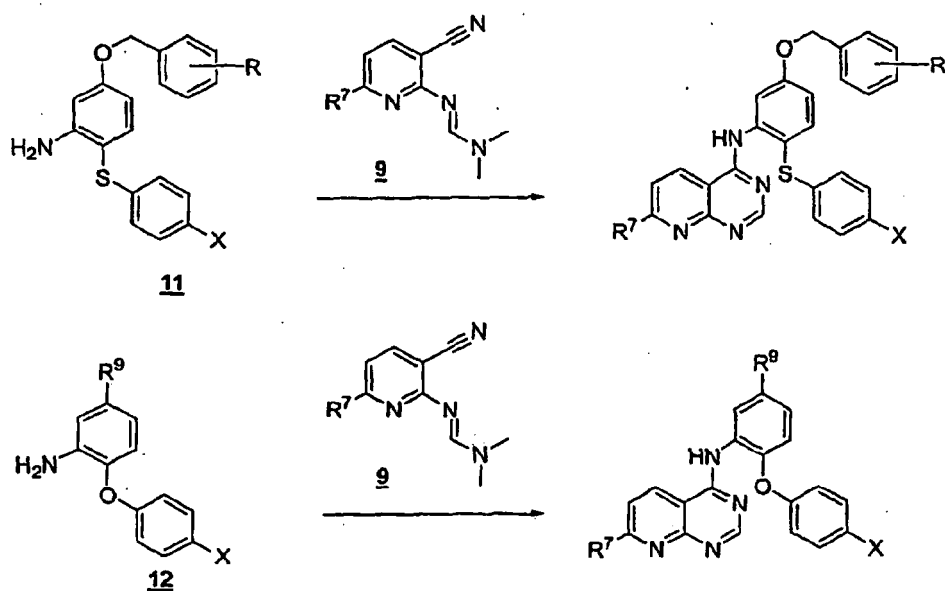
En una preparación típica, el compuesto **9** y un agente de acoplamiento de aminofenilo similar a los que se describen en los Esquemas 3, 5 y 6 se disuelven en ácido acético y se agitan a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, el ácido acético se retira al vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa. En este punto, puede retirarse cualquier grupo protector funcional, tal como el Boc, Troc u otro grupo por métodos conocidos para dar los productos finales.

Esquema 8: Pirido[2,3-d]pirimidinas 7-sustituido-4-aminofenil sustituidas



18 El anillo de fenilamida, el anillo fenoxi y el anillo fenilsulfanilo pueden sustituirse como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos necesitarán el uso de grupos de protección seguido de la retirada del grupo protector en el momento adecuado.

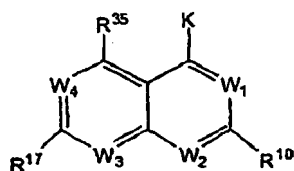
Esquema 8: continuación



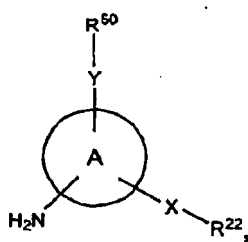
R⁷, R⁸, X y R son como se han definido anteriormente

Preparación de Compuestos de las Fórmulas I, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d) y 1(e)

5 La síntesis de los compuestos de las Fórmulas I, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d) o 1(e) implican generalmente la reacción de



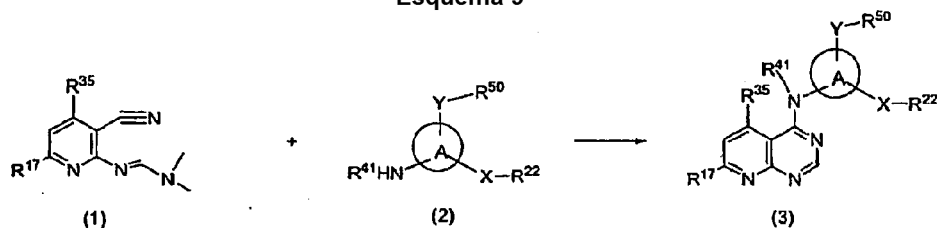
con



10 donde W₁, W₂, W₃, W₄, A, X, Y, R¹⁰, R¹⁷, R²², R³⁵ y R⁵⁰ tienen los mismos significados que se han expuesto en las realizaciones anteriores o ejemplos, y K es Cl u otro halógeno. La síntesis de los Compuestos de las Fórmulas I, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d) o 1(e) como se ha descrito en las realizaciones anteriores o ejemplos también se ilustra en los Esquemas 9-12.

15 Pueden prepararse compuestos representativos de las Fórmulas I, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d) o 1(e), donde W₄ es CH, W₁, W₂ y W₃ son N, y Z es NR⁴¹ usando un procedimiento como el que se indica en el Esquema 9.

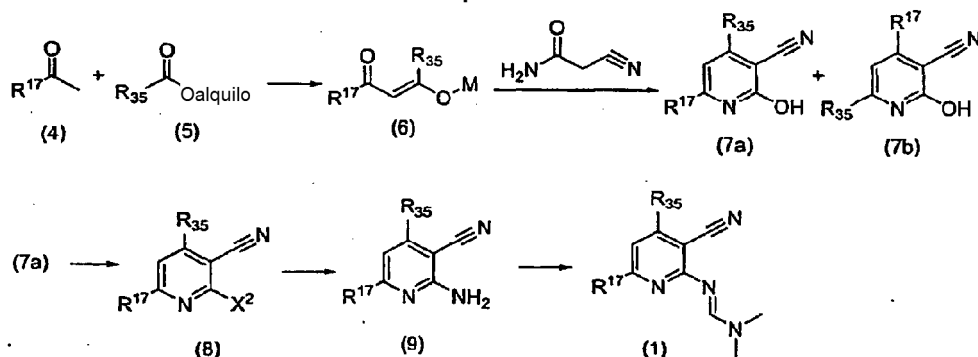
Esquema 9



Las aminas de fórmula (2) donde R^{41} es hidrógeno pueden tratarse con compuesto de N,N-dimetilformamida de fórmula (1) en presencia de un ácido, tal como, pero sin limitación, ácido acético, a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C), produciendo de esta forma compuestos de fórmula (3). El ácido acético puede actuar como un disolvente. También pueden usarse otros disolventes adecuados en la reacción.

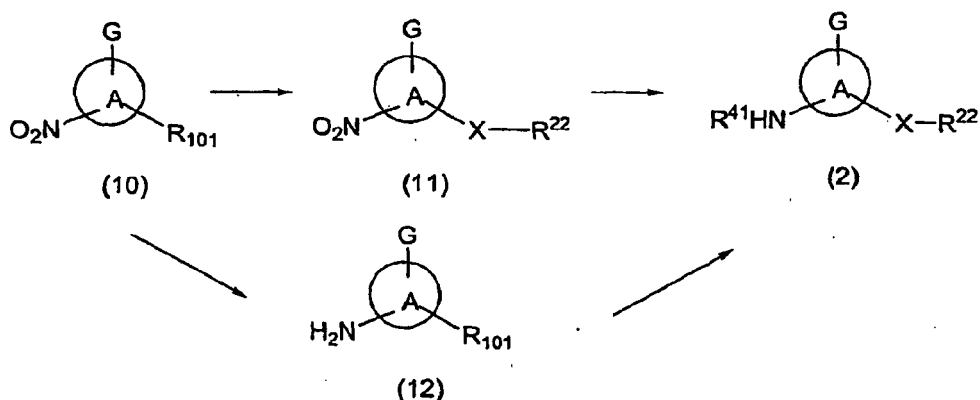
La N alquilación de compuestos de fórmula (2) donde R^{41} es hidrógeno proporciona la fórmula (2) y (3) donde R^{41} es alquilo. Este proceso puede facilitarse con un reactivo de alquilación de fórmula R^{41}X^1 , donde X^1 es halógeno, tosilato, triflato o mesilato, en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropilamina, o una base inorgánica, tal como sodio, cesio o carbonato potásico, en un disolvente adecuado y a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C.

Esquema 10



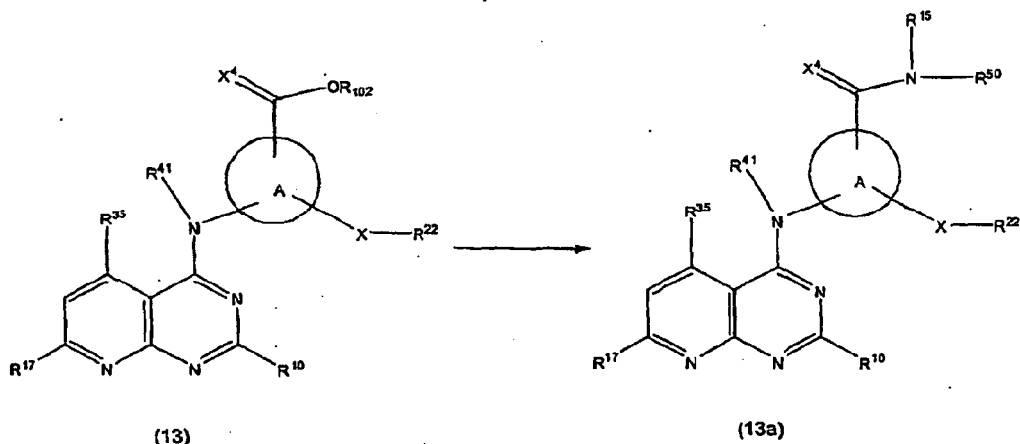
La preparación de los compuestos de N,N-dimetilformamida de fórmula (1) puede realizarse como se describe en el Esquema 10. Las cetonas de fórmula (4) y ésteres de fórmula (5), en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, hidruro sódico o potásico (o metal sódico), a aproximadamente 0 °C, en un disolvente adecuado, tal como, pero sin limitación, éter dietílico, proporcionan una sal de fórmula (6) donde M es potasio o sodio. El tratamiento de la fórmula (6) con 2-cianoacetamida en presencia de acetato de piperidina, a aproximadamente reflujo da los nitrilos de de fórmula (7a) y (7b). Los regioisómeros (7a) y (7b) pueden separarse en este punto o más tarde en la ruta sintética, usando técnicas de purificación conocidas para los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula (7a) pueden convertirse en compuestos de fórmula (8) donde X^2 es Cl por tratamiento con oxocloruro de fósforo o en compuestos de fórmula (8) donde X^2 es Br por tratamiento con bromuro de tetrabutilamonio y pentóxido de fósforo en un disolvente adecuado, a reflujo. Una solución de compuestos de fórmula (8) donde X^2 es Cl o Br y amoniaco líquido se hacen reaccionar en un recipiente de alta presión cerrado herméticamente a temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 130 °C para proporcionar compuestos de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tolueno a reflujo producen los compuestos de N,N-dimetilformamida de fórmula (1).

Esquema 11



- Los compuestos de fórmula (2) donde R⁴¹ es hidrógeno y X es O o S, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (10) de acuerdo con el Esquema 11, donde R₁₀₁ es un grupo saliente, tal como, pero sin limitación, halógeno, triflato o mesilato (los dos últimos pueden prepararse a partir del alcohol correspondiente usando metodologías conocidas para un experto en la materia), mediante una síntesis en dos etapas, particularmente, reducción del grupo nitro seguido de desplazamiento de R₁₀₁, o desplazamiento de R₁₀₁ seguido de reducción del grupo nitro.
- 10 El desplazamiento de R₁₀₁ con R²²XH donde X es O o S puede facilitarse en presencia de una base adecuada, tal como, pero sin limitación, potasio, carbonato o bicarbonato de cesio o sodio, o hidruro sódico o potásico, y opcionalmente en presencia de 18-corona-6, a temperatura elevada. La reacción puede realizarse generalmente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180 °C. La reacción puede realizarse generalmente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180 °C. La reacción también puede realizarse en un horno microondas. Se aprecia que también pueden obtenerse compuestos de fórmula (11) de la reacción de fórmula (10) donde R₁₀₁ es X-H con compuestos de fórmula R²²X³ donde X³ es un grupo saliente, tal como, pero sin limitación, halógeno, triflato o mesilato, usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. Las reacciones de desplazamiento también pueden realizarse en presencia de un catalizador metálico, tal como, pero sin limitación, metal de cobre, CuI o acetato de paladio, opcionalmente en presencia de un ligando, tal como, pero sin limitación, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o tri-terc-butilfosfina, y opcionalmente en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, piridina, trietilamina, terc-butóxido sódico, carbonato de cesio o hidruro sódico. La reacción se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180 °C, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tolueno o N,N-dimetilformamida.
- La reducción del grupo nitro puede realizarse por tratamiento del compuesto nitro con un agente reductor tal como, pero sin limitación, polvo de hierro/cloruro de amonio cloruro de estaño (H), en un disolvente adecuado.
- 30 Debe apreciarse que también pueden convertirse compuestos de fórmula (10) en compuestos de fórmula (2) reduciendo en primer lugar la funcionalidad nitro, seguido de la reacción de desplazamiento, usando condiciones de reacción como las descritas anteriormente en el presente documento.

Esquema 12



El Esquema 12 ilustra la preparación de compuestos de Fórmula I donde W_4 es CH, W_1 , W_2 y W_3 son N, Z es NR^{41} e Y es $C(O)N(R^{15})$ o $C(S)N(R^{15})$.

5 Los ácidos de fórmula (13) donde X^4 es oxígeno y R_{102} es hidrógeno, obtenidos de hidrólisis o hidrogenación de los alquil o bencil ésteres correspondiente, pueden transformarse en compuestos de fórmula (13a). Esto puede realizarse mediante acoplamiento con una amina adecuada. las condiciones de reacción de acoplamiento convencionales con conocidas para un experto en la materia. Una de dichas condiciones es convertir en primer lugar el ácido en un éster activado, por ejemplo, tratando el ácido con N-hidroxil succinamida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida o TBTU, y una base, tal como, pero sin limitación, N-metil morfolina o diisopropiletil amina, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, diclorometano o dimetilsulfóxido, y sin aislamiento, seguido de tratamiento con el éster activado con aminas de fórmula $N(H)(R^W)(R^3)$ o de fórmula $NR^{15}R^{50}H$. Dichos procedimientos también pueden hacerse en compuestos de fórmula (2) antes de hacerlos reaccionar con compuestos de fórmula (1) en el Esquema 9.

La conversión de compuestos de fórmulas (13) o (13a) donde X^4 es O en fórmulas (13) o (13a) donde X^4 es S puede conseguirse por tratamiento con reactivo de Lawesson.

20 Las condiciones de reacción óptimas y tiempo de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique lo contrario, pueden seleccionarse fácilmente disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción por un experto en la materia. Las reacciones pueden elaborarse de la manera convencional, por ejemplo eliminando el disolvente del residuo y purificando además de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía.

Debe entenderse que las realizaciones y esquemas descritos anteriormente y los siguiente ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración, y no de limitación. Se harán evidentes diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente invención para los expertos en la materia a partir de la presente descripción.

Ejemplo 1

N-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

35 El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con 4-fluoro-3-metilnilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 4-fluoro-3-metilnilina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituración del producto de reacción en metanol (61 mg, 68%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 10,21 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,11 (t, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, J = 8,82 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,17 - 3,29 (m, 1 H), 2,22 (d, J = 1,47 Hz, 3 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI $^+$) m/z 554,2 (M+H) $^+$, (ESI $^-$) m/z 552,2 (M-H) $^-$.

Ejemplo 2

45 N-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 1 se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 138 por el producto del Ejemplo 1 para proporcionar un residuo que se purificó por trituración

en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,6 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,20 (s, 1 H), 10,15 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,71 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,17, 2,39 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,52- 7,59 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,10 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, J = 0,74 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 540,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 538,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 3

3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

El producto del Ejemplo 13.7B se hizo reaccionar con 3-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 3-(trifluorometil)anilina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituración del producto de reacción en metanol (73 mg, 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,92 - 7,11 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 590,3 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 588,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 4

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

El producto del Ejemplo 3 se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 138 por el producto del Ejemplo 3 para proporcionar un residuo que se purificó por trituración en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (16,7 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,48 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 - 8,10 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, J = 6,80, 2,39 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,90 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 576,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 574,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con 4-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 4-(trifluorometil)anilina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituración del producto de reacción en metanol (62 mg, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,86 (s, 1 H), 10,56 (s, 1H), 8,92 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,58 - 7,78 (m, 3 H), 7,36-7,50 (m, 2 H), 7,23-7,36 (m, 1 H), 6,86 - 7,14 (m, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,20-3,29 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 590,6 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 588,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 6

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida

El producto del Ejemplo 5 se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 138 por el producto del Ejemplo 5 para proporcionar un residuo que se purificó por trituración en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7,7 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,15 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,01 (s, 1 H), 7,93 - 8,10 (m, 5 H), 7,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 3,27 - 3,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) [se añadió una gota de TFA al tubo de RMN para mejorar la resolución - por lo tanto, ningún pico de NH u OH]; MS (ESI⁺) m/z 576,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 574,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 7

N-(3-Dimetilamino-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituración del producto de reacción en metanol (53 mg, 58%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,33 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 3 H), 6,94 - 7,05 (m, 3 H), 6,41 - 6,53 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,18 - 3,30 (m, 1 H), 2,88 (s, 6 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 565,3 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 563,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 8

3-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

5 Ejemplo 8A

4-Metil-3-oxo-pentanal, sal sódica

10 Un matraz de 100 ml secado a la llama equipado con un embudo de adición de 25 ml se purgó con gas nitrógeno y se cargó con ter dietílico anhidro (40 ml) seguido de la adición de virutas de sodio (1,65 g, 0,0725 mol). La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura de un baño de hielo/agua y se añadió lentamente gota a gota una solución de metil isopropil cetona (6,244 g, 0,0725 mol) y formiato de etilo (5,481 g, 0,0725 mol) en éter dietílico anhidro (5 ml) durante 1,5 horas, a 0 °C. Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió más cantidad de éter (10 ml) para deshacer el precipitado resultante, y el sólido se aisló rápidamente por filtración al vacío. El sólido se aclaró con pequeñas cantidades de éter y después se secó en un desecador de vacío durante una hora para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,35 g, rendimiento del 54%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Ejemplo 8B

6-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo

25 Una solución del producto del Ejemplo 8A (5,35 g, 0,0393 mol) y 2-cianoacetamida (3,47 g, 0,0413 mol) en agua (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadieron 2,5 ml de una solución madre de acetato de piperidina (preparada a partir de 9,8 ml de piperidina, 6 ml de ácido acético y 10 ml de agua), y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se recogió a pH 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El sólido de color amarillo claro resultante se aisló por filtración al vacío, se aclaró con agua (2 x 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto del título (4,36 g, 68%).

30 Ejemplo 8C

2-Bromo-6-isopropil-nicotinonitrilo

35 Una solución del producto del Ejemplo 8B (4,35 g, 0,0269 mol), bromuro de tetrabutilamonio (10,4 g, 0,0323 mol) y pentaóxido de fósforo (8,01 g, 1,05 mol) en tolueno (80 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con tolueno (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,64 g, 93%).

Ejemplo 8D

45 2-Amino-6-isopropil-nicotinonitrilo

50 Se hicieron reaccionar una solución del producto del Ejemplo 8C (21 g, 0,093 mol) y amoniaco líquido (250 ml) en 500 ml de etanol en un recipiente sellado a alta presión a 130 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se molió para dar un polvo fino que después se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (14 g, 93%).

Ejemplo 8E

55 *N*-(3-Ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina

60 A una solución del producto del Ejemplo 8D (7,1 g, 0,044 mol) y *N,N*-Dimetilformamida dimetil acetal (6,44 ml, 0,0484 mol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (9,5 g, 100%) en forma de un aceite espeso de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo. Aunque este material parece ser puro por RMN, contiene pequeñas cantidades de impurezas muy coloreadas. Puede cromatografiarse sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para proporcionar un aceite de color ligeramente amarillo que solidifica después de un periodo de reposo (recuperación de aproximadamente el 70% a partir de la cromatografía).

65

Ejemplo 8F

3-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-benzonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9C sustituyendo 1-clorometil-4-metoxi-benceno por 3-bromometil-benzonitrilo (0,813 g, 98%).

Ejemplo 8G

- 10 3-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenoximetil]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9D sustituyendo 1 -Cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-nitrobenceno por 3-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-benzonitrilo (1,07 g, 100%).

- 15 Ejemplo 8H

3-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenoximetil]-benzonitrilo

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9E sustituyendo 4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol por 3-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenoximetil]-benzonitrilo (0,97 g, 98%).

Ejemplo 8I

3-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

- 25 Una solución del producto del Ejemplo 8E (47,4 mg, 0,219 mmol) y el producto del Ejemplo 8H (76,3 mg, 0,219 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 15 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partículas de 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (14 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,94 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1 H), 7,72 - 7,87 (m, 3 H), 7,62 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,08 - 7,15 (m, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,61 - 6,72 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,19 - 3,30 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 520,3 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 518,3 (M-H)⁻.
- 30
- 35

Ejemplo 9

4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 40

Ejemplo 9A

2-Amino-6-metil-nicotinonitrilo

- 45 Se hicieron reaccionar 2-Cloro-6-metil-nicotinonitrilo (25 g, 0,164 mol) y amoniaco líquido (250 ml) en 500 ml de etanol en un tubo sellado a alta presión a 130 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua (2 x 50 ml) y después se secó en un horno de vacío durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (18 g, 82%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,30 (s, 3H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H).
- 50

Ejemplo 9B

N'-(3-Ciano-6-metil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

- 55 Una solución del producto del Ejemplo 9A (10 g, 75,19 mmol) y N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (11 ml, 82,71 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (13,78 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,41 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H).
- 60

Ejemplo 9C

1-Cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-nitro-benceno

- 65 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol (0,5 g, 2,88 mmol), 1-clorometil-4-metoxibenceno (0,496 g, 3,17 mmol), carbonato potásico (1,19 g, 8,64 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,005 g, 0,0135 mmol) en N,N-dimetilformamida

(5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, a la solución se le añadió agua enfriada con hielo (10 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,812 g, 96%).

5 Ejemplo 9D

4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

10 Una solución del producto del Ejemplo 9C (0,812 g, 2,76 mmol), 4-hidroxitiofenol (0,419, 3,32 mmol) y carbonato de cesio (2,16 g, 6,64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,06 g, 100%).

15

Ejemplo 9E

4-[2-Amino-4-(4-metoxi-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

20 Una solución del producto del Ejemplo 9D (1,06 g, 2,76 mmol), polvo de hierro (0,63 g, 11,04 mmol) y cloruro de amonio (0,18 g, 3,31 mmol) en metanol (18 ml), tetrahidrofurano (18 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml y la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,99 g, 100%).

25

Ejemplo 9F

4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

30

Una solución del producto del Ejemplo 9B (28,4 mg, 0,151 mmol) y el producto del Ejemplo 9E (53,3 mg, 0,151 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (26,5 mg, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,92 (s, 1H), 9,63 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 3 H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 6,61 - 6,72 (m, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H); MS (ESI⁺) m/z 497,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 495,3 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 10

40

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 10A

45

N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida

Una mezcla de 4-bromoanilina (2,58 g 14,99 mmol) en cloruro de metileno seco (100 ml) se trató con cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo (3,60 g, 17,99 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,14 ml, 17,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color castaño (5,132 g, 14,45 mmol, 96%).

50

Ejemplo 10B

55

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 10A (5,132 g, 14,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (50 ml) se trató con *N*-Boc-4-hidroxianilina (3,024 g, 14,45 mmol) y carbonato potásico (3,994 g, 28,90 mmol) a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo oscuro (7,38 g, 13,97 mmol, 97%).

60

65

Ejemplo 10C

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 10B (7,383 g, 13,97 mmol), polvo de hierro (4,80 g, 85,94 mmol) y cloruro de amonio (4,896 g, 91,53 mmol) en etanol (60 ml), tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (4 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (6,658 g, 13,36 mmol, 96%).

Ejemplo 10D

- 15 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

- 20 Una solución del producto del Ejemplo 8E (2,89 g, 13,36 mmol) y el producto del Ejemplo 10C (6,658 g, 13,36 mmol) en ácido acético (50 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (250 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó a alto vacío durante una noche. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/cloruro de metileno seguido de metanol/cloruro de metileno para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (6,48 g, 72%).

Ejemplo 10E

- 25 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 30 El producto del Ejemplo 10D (2,78 g, 4,152 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (25 ml) en cloruro de metileno (25 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío por evaporación rotatoria y el aceite residual se recogió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con metanol al 3%/cloruro de metileno y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (1,77 g, 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,09 - 3,31 (m, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,85 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1H) 10,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 569/571 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 567/569 (M-H)⁻.

Ejemplo 11

- 40 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 11A

- 45 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

- 50 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo se hizo reaccionar con 5-Bromo-piridin-2-ilamina para producir N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 10B y 10C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 11B

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 55 El producto del Ejemplo 11A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 10D sustituyendo el producto del Ejemplo 10C por el producto del Ejemplo 11A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 53%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,13 - 3,30 (m, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,80 (d, J = 8,83 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 8,45 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,95 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H) 8,06 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 8,25 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 10,90 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 570/572 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 568/570 (M-H)⁻.

65

Ejemplo 12

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

5 Ejemplo 12A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

10 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 5-bromo-tiazol-2-ilamina para producir N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 10B y 10C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 12B

15 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 12A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 10D sustituyendo el producto del Ejemplo 10C por el producto del Ejemplo 12A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 72%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,13-3,28 (m, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,58 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,80 (d, J = 8,45 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 12,83 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 13A

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

35 Una mezcla del producto del Ejemplo 10A (1,00 g, 2,816 mmol), 4-aminotiofenol (529 mg, 4,224 mmol) y acetato sódico anhidro (1,155 g, 14,08 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración del sólido con acetato de etilo al 4%/cloruro de metileno (25 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,091 g, 87%).

Ejemplo 13B

45 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una mezcla del producto del Ejemplo 13A (1,091 g, 2,456 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (804 mg, 3,683 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 horas, momento en el que se añadió más cantidad de anhídrido Boc (750 mg) y la reacción dejó a reflujo durante 15 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo al 2,5%/cloruro de metileno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,198 g, 90%).

Ejemplo 13C

55 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

60 Una suspensión del producto del Ejemplo 13B (1,198 g, 2,20 mmol), polvo de hierro (756 mg, 13,53 mmol) y cloruro de amonio (771 mg, 14,41 mmol) en agua (15 ml) y etanol (30 ml) se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,08 g, 95%).

Ejemplo 13D

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

5 Una solución del producto del Ejemplo 8E (109 mg, 0,504 mmol) y el producto del Ejemplo 13C (200 mg, 0,389 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/cloruro de metileno seguido de metanol al 10 4%/cloruro de metileno para dar el compuesto del título (108 mg, 40%).

Ejemplo 13E

15 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 13D (106 mg, 0,1546 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria y el aceite residual se recogió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), agua, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por 20 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (55 mg, 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 134 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,13-3,31 (m, 1H) 5,60 (s, 2 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,78 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 25 7,94 (d, J = 1,47 Hz, 1H) 8,59 (s, 1H) 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1H) 10,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 585/587 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 583/585 (M-H)⁻.

Ejemplo 14

30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 13C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se 35 hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 13E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC usando acetato amónico para proporcionar el producto del título (22 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 5,59 (s, 2 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 6,62 Hz, 1H) 7,14 (d a, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,46-7,61 (m a, 1H) 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,69-7,86 (m a, 1 H) 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,94 (m a, 1 H) 40 8,58 (s a, 1 H) 8,82 (s a, 1 H) 10,15 (s a, 1 H) 10,26 (s a, 1 H).

Ejemplo 15

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

45 Ejemplo 15A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

50 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 5-Bromo-tiazol-2-ilamina para producir N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 13A, 13B y 13C para proporcionar el producto del título.

55 Ejemplo 15B

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

60 El producto del Ejemplo 15A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 13C por el producto del Ejemplo 15A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,49 (s, 9 H) 3,16-3,30 (m, 1 H) 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,40 (m, 3 H) 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,61- 65 7,71 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 9,64 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 12,89 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 692/694 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 15B se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético usando el procedimiento del Ejemplo 13E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 76%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,15-3,30 (m, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1H) 7,92 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 1,47 Hz, 1H) 8,59 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1H) 12,85 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 592/594 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

- 15 -(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 17A

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

- 20 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (22,0 g, 0,1 mol) y 2-amino-5-bromopiridina (17,3 g, 0,1 mol) en tolueno (250 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, permitiendo que el HCl gaseoso escape del recipiente de reacción a través de un condensador abierto enfriado con agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (200 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (33,9 g, 95%).

- 25 Ejemplo 17B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

- 30 Una mezcla del producto del Ejemplo 17 A (24,2 g, 0,0678 mol), 4-amino-bencenotiol (12,7 g, 0,102 mol, 1,5 equiv.) y acetato sódico trihidrato (46,1 g, 0,339 mol, 5,0 equiv.) en 500 ml de etanol se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno con agitación durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron 200 ml de agua. La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (29,8 g, 99%).

- 35 Ejemplo 17C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 40 Una mezcla del producto del Ejemplo 17B (68,2 g, 0,15 mol) y piridina (23,7 g, 24 ml, 0,3 mol, 2 equiv.) en diclorometano (1,2 l) se agitó a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió en porciones pequeñas cloruro de 9-fluorenilmtoxycarbonilo (42,7 g, 0,165 mol, 1,1 equiv.) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, tiempo durante el cual el producto precipitó en forma de un sólido de color amarillo. La mezcla se filtró, la torta de filtro se aclaró con diclorometano y se secó al vacío para dar el compuesto del título (98,6 g, 98%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 17D

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 50 Un matraz de 5 litros, de fondo redondo y 3 bocas equipado con un condensador de agua, un manto térmico y un agitador en su parte superior se cargó con ácido acético glacial (0,75 l) y etanol al 100% (0,75 l) seguido de la adición del producto del Ejemplo 17C (40,0 g, 60 mmol) y polvo de hierro (13,3 g, 240 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 1,0-1,5 l de EtOAc, se agitó durante 10-15 minutos y se diluyó con 1,0 l de agua. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 5-10 minutos y se dejó que las capas separaran. La capa acuosa de color rojo se retiró y se desechó. La capa de EtOAc restante con sólidos suspendidos se lavó 6 x con 1,0 l de agua eliminando eventualmente todo el color rojo. Después, la capa de EtOAc se filtró para recoger un sólido de color crema que se aclaró con 300 ml de EtOAc y se secó a una masa constante en un horno de vacío (40 °C, aspirador casero, 24 horas) para dar del compuesto del título (37 g, 97%).

60

Ejemplo 17E

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

5 Una mezcla del producto del Ejemplo 17D (23,9 g, 37,4 mmol) y N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetilformamidina (9,71 g, 44,9 mmol, 1,2 equiv.) en 450 ml de ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite a 150 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en aproximadamente 70 ml de diclorometano. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de Biotage Flash 75M, eluyendo en primer lugar con 1:4 de acetato de etilo/diclorometano seguido de 98:2 de diclorometano/metanol. El producto resultante se trituró con diclorometano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17,6 g, 58%).

Ejemplo 17F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20 Un matraz de fondo redondo de 3 litros y 3 bocas en una atmósfera de N₂ equipado con un embudo de adición y un agitador en la parte superior se cargó con el producto del Ejemplo 17E (32,35 g, 40,0 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (0,5 l). A la solución de color amarillo se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M In THF, 32,0 ml, 32 mmol) a una velocidad de goteo rápida. Después de que se completara la adición, la solución transparente de color rojo se agitó durante 3 horas, se diluyó con 1,0 l de agua y 400 ml de EtOAc y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se dejó que las capas se separan y la capa acuosa se retiró y se desechó. La capa orgánica se lavó con un segundo litro de agua y el agua se retiró de nuevo. La mezcla se diluyó de nuevo con 1 l de agua y 400 ml de EtOAc y se agitó vigorosamente durante 5 minutos para dar una emulsión. La emulsión se interrumpió añadiendo 50-100 ml de salmuera saturada y se agitó suavemente. La capa orgánica se lavó 4 x con un 1 l de agua usando salmuera según sea necesario para interrumpir las emulsiones. Después de lavar la capa acuosa final, se añadieron 400 ml de EtOAc, la suspensión se agitó durante 1 hora y el sólido se recogió por filtración, se aclaró con 400 ml de EtOAc, se aclaró con 500 ml de agua y se secó a una masa constante en un horno de vacío (60 °C, aspirador doméstico, 24 horas) para dar el compuesto del título (22,6 g, 96%) en forma de un polvo de color crema.

Ejemplo 18

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35 Ejemplo 18A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

40 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 4-Bromo-3-fluoro-fenilamina para producir N-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 13A, 13B y 13C para proporcionar el producto del título.

45 Ejemplo 18B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50 El producto del Ejemplo 18A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 13C por el producto del Ejemplo 18A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-3-fluoro-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 13E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC usando acetato amónico para proporcionar el producto del título (8 mg, 7%).

55 Ejemplo 19

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 19A

60 Ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico

65 Una solución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (2,00 g, 10,0 mmol), 4-aminotiofenol (10,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de hielo-agua y acetato de etilo (100 ml). La mezcla se agitó mientras se ajustaba el pH a 2 con ácido clorhídrico concentrado. Las capas se

separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos y el residuo se trituró con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro (2,115 g, 73%).

5

Ejemplo 19B

Ácido 4-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-fenilsulfanil]-3-nitro-benzoico

10 Una suspensión del producto del Ejemplo 19A (1,00 g, 3,445 mmol) en cloruro de metileno anhidro (40 ml) se trató gota a gota con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,77 ml, 7,234 mmol), y la solución de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió piridina anhidra (0,557 ml, 6,89 mmol) seguido de cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo sólido (1,114 g, 4,306 mmol) en tres porciones. La reacción se agitó durante 30 minutos, después se vertió en agua (75 ml) y se ajustó el pH a 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (500 ml, seguido de 2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria al vacío. La trituración con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,29 g, 73%).

20

Ejemplo 19C

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido [4-(4-clorocarbonil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-carbámico

25 Una suspensión del producto del Ejemplo 19B (500 mg, 0,976 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (2 M en cloruro de metileno, 0,976 ml, 1,951 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,571 g).

30

Ejemplo 19D

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

35 Una solución del producto del Ejemplo 19C (471 mg, 0,861 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se trató con 5-cloro-2-aminopiridina (125 mg, 0,972 mmol) y diisopropiletilamina (0,232 ml, 1,332 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (373 mg, 61%).

40

Ejemplo 19E

45 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 19D (371 mg, 0,5954 mmol), cloruro de amonio (208,6 mg, 3,900 mmol) y polvo de hierro (204,5 mg, 3,662 mmol) en una mezcla de agua (6 ml), etanol (12 ml) y tetrahidrofurano (12 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (321 mg, 91%).

50

Ejemplo 19F

55 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 8E (88 mg, 0,4063 mmol) y el producto del Ejemplo 19E (241 mg, 0,4063 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 2%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (168 mg, 54%).

65

Ejemplo 19G

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 19F (167 mg, 0,2185 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (18,3 mg, 0,437 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 60 °C durante 40 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml), se ajustó el producto acuoso a un pH de 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (84 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,15-3,30 (m, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,77-6,89 (m, 1H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,95 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H) 8,04 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 8,58 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 10,13 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 542/544 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-benzamida

- 20 Ejemplo 20A

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-trifluorometil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 25 Una mezcla del producto del Ejemplo 19C se hizo reaccionar con 4-trifluorometil-tiazol-2-ilamina usando el procedimiento del Ejemplo 19D sustituyendo 5-cloro-2-aminopiridina por 4-Trifluorometil-tiazol-2-ilamina seguido de reducción del grupo nitro seguido del procedimiento del Ejemplo 19E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 20B

- 30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-benzamida

- 35 El producto del Ejemplo 20A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 19F sustituyendo el producto del Ejemplo 19E por el producto del Ejemplo 20A para proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluorometil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 19G para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por trituración con metanol al 3%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,17-3,32 (m, 1 H) 5,65 (s, 2 H) 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1H) 13,02 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

- 45 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido-[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 21A

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 50 Una mezcla del producto del Ejemplo 19C se hizo reaccionar con 3-fluoro-fenilamina usando el procedimiento del Ejemplo 19D sustituyendo 5-cloro-2-aminopiridina por 3-fluoro-fenilamina seguido de reducción del grupo nitro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19E para proporcionar el producto del título.

- 55 Ejemplo 21B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 60 El producto del Ejemplo 21A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 19F sustituyendo el producto del Ejemplo 19E por el producto del Ejemplo 21A para proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(3-fluoro fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 19G para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (9 mg, 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,13-3,35 (m, 1 H) 5,60 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84-6,98 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,37 (c, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,09, 0,74 Hz, 1 H) 7,68-7,83 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H)

8,59 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

5 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 22A

10 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 10A (553 mg, 1,557 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (15 ml) se trató con 4-mercaptofenol (196 mg, 1,557 mmol) y carbonato de cesio (1,015 g, 3,114 mmol) a temperatura ambiente y después se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en H₂O (30 ml) y el pH se ajustó a 3 con HCl acuoso 1 N. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por trituración con cloruro de metileno y cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo del 6% al 30%/cloruro de metileno para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo oscuro (517 mg, 75%).

20

Ejemplo 22B

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

25 Una suspensión del producto del Ejemplo 22A (409,9 mg, 0,9205 mmol) y polvo de hierro (206 mg, 3,682 mmol) en ácido acético (7 ml) y etanol (7 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), el pH se ajustó a 6 con carbonato sódico sólido, el producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (290 mg, 0,6983 mmol, 76%).

30

Ejemplo 22C

35 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35

Una solución del producto del Ejemplo 8E (21 mg, 0,0963 mmol) y el producto del Ejemplo 22B (40 mg, 0,0963 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se concentró de nuevo a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 4%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (29 mg, 0,0494 mmol, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,18-3,29 (m, 1 H) 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89-6,97 (m, 1 H) 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,58-7,69 (m, 1 H) 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,76-7,84 (m, 1 H) 7,86-8,07 (m, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,76-9,01 (m, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 586/588 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 584/586 (M-H)⁻.

40

45

Ejemplo 23

50 N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50

Ejemplo 23A

3-Amino-N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

55 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo se hizo reaccionar con 5-Bromo-piridin-2-ilamina para producir N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22A y 22B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 23B

60

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 23A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 23A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (42 mg, 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,17-3,36 (m, 1

65

H) 6,84- 6,88 (m, 2 H) 6,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,86-7,97 (m, 1 H) 8,04 (s, 1H) 8,06 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H) 8,16(d, J = 8,83 Hz, 1H) 8,50 (d, $J = 2,57$ Hz, 1 H) 8,75 (s a, 1 H) 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,96 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 587/589 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 24

N-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-4-(4-hidroxi fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 24A

10

3-Amino-N-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 5-Bromo-pirimidin-2-ilamina para producir N-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22A y 22B para proporcionar el producto del título.

15

Ejemplo 24B

N-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20

El producto del Ejemplo 24A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 24A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (34 mg, 33%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,07-3,50 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 8,99 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 11,18 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 588/590 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 25

30

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 23A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 23A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (41 mg, 43%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,77 (s, 3 H) 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,97 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,02-8,11 (m, 2 H) 8,19 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1H) 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 10,05 (s a, 1 H) 10,99 (s, 1H) 11,73 (s a, 1H); MS (ESI⁺) m/z 559/561 (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 26

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

45

Ejemplo 26A

3-Amino-N-(3-bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 3-bromo-fenilamina para producir N-(3-Bromo fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22k y 22B para proporcionar el producto del título.

50

Ejemplo 26B

55

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 26A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 26A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (24 mg, 42%). MS (ESI⁺) m/z 586/588 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 27

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 26A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B. usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 26A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (22 mg, 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 6,81-6,89 (m, 2 H) 6,89-7,01 (m, 1H) 7,22-7,38 (m, 4H) 7,49-7,64 (m, 1 H) 7,67-7,89 (m, 2 H) 7,92-8,03 (m, 1 H) 8,04-8,17 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,70-8,91 (m, 1H) 9,96 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 10,31 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 558/560 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

- 15 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 28A

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

- 20 Una solución del producto del Ejemplo 10A se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22k y 22B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 28B

- 25 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 30 El producto del Ejemplo 28A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 28A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (24 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,89-7,00 (m, 1H) 7,31 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,45-7,64 (m, 3 H) 7,67-7,88 (m, 3 H) 7,97 (s, 1 H) 8,58 (s, 1H) 8,70-8,92 (m, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 558/560 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 40 Ejemplo 29A

N-(3-Ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamida

- 45 Una solución de 2-amino-nicotinonitrilo (5 g, 42 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (6,13 ml, 46,2 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 100%).

Ejemplo 29B

- 50 1-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-benceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9C sustituyendo 1-clorometil-4-metoxi-benceno (0,56 g, 100%) por 1-bromometil-3-fluoro-benceno.

- 55 Ejemplo 29C

4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

- 60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9D sustituyendo 1-cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-nitro-benceno (0,57 g, 77%) por 1-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-benceno.

Ejemplo 29D

4-[2-Amino-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

- 65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9E sustituyendo 4-[4-(4-Metoxi-

benciloxi)-2-nitrofenilsulfanil]-fenol (0,501 g, 96%) por 4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol.

Ejemplo 29E

5 4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del Ejemplo 29A (35 mg, 0,2 mmol) y el producto del Ejemplo 29D (68 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó gradualmente a temperatura ambiente a 130 °C en un baño de aceite durante un periodo de tiempo de 15 minutos seguido de calentamiento a 130 °C durante 1,5 horas más. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético (28 mg, 30%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5,14 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,14 (m, 8 H) 7,49 (m, 1H) 7,66 (m, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

20 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 28A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 28A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (11 mg, 24%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,88-7,01 (m a, 1H) 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,61-7,87 (m a, 2 H) 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,92-8,09 (m a, 1 H) 8,54-8,72 (m a, 1 H) 8,87-9,04 (m a, 1 H) 9,03-9,19 (m a, 1 H) 9,96 (s a, 1 H) 10,31 (d a, J = 9,56 Hz, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 544/546 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 31

N-(2-Bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35 Ejemplo 31A

3-Amino-N-(2-bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 2-Bromo-bencilamina para producir N-(2-Bromo-bencil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22k y 22B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 31B

45 N-(2-Bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 31A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 31A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (60 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 4,48 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,87-6,96 (m, 1 H) 7,16-7,25 (m, 1 H) 7,25-7,40 (m, 4 H) 7,56 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,74-8,85 (m, 1 H) 8,94-9,21 (m, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 572/574 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 32

N-(2-Bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

60 El producto del Ejemplo 31A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 31A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (58 mg, 60%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,48 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,87-7,02 (m, 1 H) 7,13-7,44 (m, 5 H) 7,58-7,64 (m, 1 H) 7,64-7,84 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 1,84

65

Hz, 1 H) 8,82-9,20 (m, 3 H) 9,94 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 558/560 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

5 N-(4-Bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 33A

3-Amino-N-(4-bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

10

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 4-Bromo-bencilamina para producir N-(4-Bromo-bencil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22k y 22B para proporcionar el producto del título.

15 Ejemplo 33B

N-(4-Bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20

El producto del Ejemplo 33A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 33A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (40 mg, 40%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3 H) 4,41 (d, J = 6,22 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,86-6,95 (m, 1 H) 7,25 (d, J = 8,30 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 2 H) 7,52-7,59 (m, 1 H) 7,65-7,80 (m, 1 H) 7,81-7,98 (m, 1 H) 8,49-8,63 (m, 1 H) 8,69-8,84 (m, 1 H) 8,93-9,07 (m, 1 H) 9,83-9,97 (m, 1 H) 10,11 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 572/574 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 34

30 N-(4-Bromo-bencil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35

El producto del Ejemplo 33A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 33A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (26 mg, 26%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,41 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 6,76-6,96 (m, 1 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,20-7,33 (m, 4 H) 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,58-7,80 (m, 2 H) 7,82-7,97 (m, 1 H) 8,52-8,69 (m, 1 H) 8,86-9,18 (m, 3 H) 9,94 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 558/560 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 35

N-Bencil-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

45

Ejemplo 35A

3-Amino-N-bencil-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

50

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con bencilamina para producir N-Bencil-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22A y 22B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 35B

N-Bencil-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

55

El producto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 35A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (50 mg, 54%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3 H) 4,45 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 6,78-6,96 (m, 1 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,15-7,40 (m, 7 H) 7,55 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 5,88 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 10,14 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 494(M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 492 (M-H)⁻.

60

65

Ejemplo 36

N-Bencil-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 35A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (39 mg, 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 4,45 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,82-6,93 (m, 1 H) 7,16-7,44 (m, 7 H) 7,56-7,81 (m, 2 H) 7,90 (s a, 1 H) 8,61 (s a, 1 H) 8,79-9,22 (m a, 3 H) 9,94 (s a, 1 H) 10,28 (s a, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

- 15 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 37A

Ácido 4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-nitro-benzoico

- 20 Una solución de hidroquinona (3,00 g, 0,0272 mol) e hidróxido potásico (2,293 g, 0,0409 mol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) se calentó a 120 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (5,49 g, 0,0272 mol) en dimetilsulfóxido (25 ml) durante un periodo de 30 minutos a 120 °C y después se dejó la reacción en agitación durante 2 horas más a la misma temperatura. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se vertió en 100 ml de hielo-agua. La mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH 3 y se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (3 x 150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol del 2% al 3%/cloruro de metileno que contenía ácido acético al 0,5% proporcionó el producto en forma de un sólido de color naranja después de la co-evaporación con cloruro de metileno/hexanos (2,432 g, 32%).

Ejemplo 37B

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-nitro-benzamida

- 35 Una mezcla del producto del Ejemplo 37A (200 mg, 0,7267 mmol) y 4-bromoanilina (193,3 mg, 1,090 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno se trató con tricloruro de fósforo (0,052 ml, 0,5814 mmol) y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/cloruro de metileno proporcionó el producto en forma de un sólido de color naranja claro (124 mg, 40%).

Ejemplo 37C

- 45 3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-benzamida

- 50 Una solución del producto del Ejemplo 37B (116,6 mg, 0,2717 mmol) y polvo de hierro (60,7 mg, 1,087 mmol) en ácido acético (2 ml) y etanol (2 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), el pH se ajustó a 6 con carbonato sódico sólido, y el producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (100 mg, 92%).

Ejemplo 37D

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 60 Una solución del producto del Ejemplo 8E (15,4 mg, 0,0714 mmol) y el producto del Ejemplo 37C (28,5 mg, 0,0714 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). Después del secado a alto vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/cloruro de metileno para proporcionar el producto del título (24 mg, 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,14-3,29 (m, 1 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,83-6,98 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,87 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,02 (s, 1

H) 10,31 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 570/572 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 568/570 (M-H)⁻.

Ejemplo 38

5 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 37C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 37D sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (42 mg, 49%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,66 (s, 3 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89 (t, J = 8,27 Hz, 3 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 3 H) 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,86 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 542/544 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 39

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 39A

20 3-Amino-N-(3-bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-benzamida

Una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico se hizo reaccionar con hidroquinona para producir ácido 4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-nitro-benzoico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37A, que se trató secuencialmente con 3-bromo-fenilamina usando el procedimiento del Ejemplo 37B y se redujo usando el procedimiento del Ejemplo 37C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 39B

30 N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 39A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 37D sustituyendo el producto del Ejemplo 37C por el producto del Ejemplo 39A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (27 mg, 62%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,14-3,29 (m, 1 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,82-6,96 (m, 3 H) 7,23-7,41 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,70 = 7,81 (m, 1 H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 570/572 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 40

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 39A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 37D sustituyendo el producto del Ejemplo 37C por el producto del Ejemplo 39A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (32 mg, 75%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,82-6,98 (m, 3 H) 7,20-7,38 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,69-7,81 (m, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,78 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 542/544 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

55 4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Ejemplo 41A

60 3-Amino-4-(4-hidroxi-fenoxi)-N-fenil-benzamida

Una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico se hizo reaccionar con hidroquinona para producir ácido 4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-nitro-benzoico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37A, que se trató secuencialmente con Fenilamina usando el procedimiento del Ejemplo 37B y se redujo usando el procedimiento del Ejemplo 37C para proporcionar el producto del título.

65 Ejemplo 41B

4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

El producto del Ejemplo 41A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 37D sustituyendo el producto del Ejemplo 37C por el producto del Ejemplo 41A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (16 mg, 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,12-3,30 (m, 1 H) 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89 (t, J = 8,09 Hz, 3 H) 7,09 (t, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,35 (t, J = 7,91 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 2 H) 7,88 (dd, J = 8,64,2,02 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

N-Bencil-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

Ejemplo 42A

3-Amino-N-bencil-4-(4-hidroxi-fenoxi)-N-metil-benzamida

Una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico se hizo reaccionar con hidroquinona para producir ácido 4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-nitro-benzoico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37A, que se trató secuencialmente con bencil-metil-amina usando el procedimiento del Ejemplo 37B y se redujo usando el procedimiento del Ejemplo 37C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 42B

N-Bencil-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

El producto del Ejemplo 42A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 37D sustituyendo el producto del Ejemplo 37C por el producto del Ejemplo 42A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (37 mg, 45%).

Ejemplo 43

N-(2-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 43A

Ácido 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-nitro-benzoico

Una solución de 4-Benciloxi-fenol (2,00 g, 0,01 mol) e hidróxido potásico (1,12 g, 0,02 mol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (2,01 g, 0,01 mol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se vertió en 100 ml de hielo-agua. La mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH 3 y después el sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto del título (3,5 g, 96%).

Ejemplo 43B

Ácido 3-amino-4-(4-benciloxi-fenoxi)-benzoico

Una solución del producto del Ejemplo 43A (0,73 g, 2,0 mmol), polvo de hierro (1,12 g, 20 mmol) y cloruro de amonio (1,08 g, 20 mmol) en metanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (10 ml) se calentó a 80 °C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (670 mg, 100%).

Ejemplo 43C

Ácido 4-(4-benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

Una solución del producto del Ejemplo 8E (432 mg, 2,0 mmol) y el producto del Ejemplo 43B (670 mg, 2,0 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). Después del secado a alto vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con

metanol/cloruro de metileno para proporcionar el producto del título (560 mg, 55%).

Ejemplo 43D

5 Cloruro de 4-(4-benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilo

Una solución del producto del Ejemplo 43C (224 mg, 0,443 mmol) en cloruro de tionilo (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió tolueno (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido.

10

Ejemplo 43E

4-(4-Benciloxi-fenoxi)-N-(2-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

15 Una solución del producto del Ejemplo 43D (53 mg, 0,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol), 2-Fluoro-fenilamina (0,014 ml, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 43F

20

N-(2-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

25 Una solución del producto del Ejemplo 43E y pentametilbenceno (72 mg, 0,5 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (2 x) para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 22%).
 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 6,77 (m, 2 H) 6,93 (m, 3 H) 7,26 (m, 3 H) 7,58 (m, 1 H) 7,88 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 44

4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida

35 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 3-Metoxi-fenilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metoxifenil)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título (12 mg, 40%).
 40 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,11 -3,29 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 6,68 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89 (t, J = 8,64 Hz, 3 H) 7,24 (t, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,45 (t, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 45

N-(3-Carbamoil-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 3-Amino-benzamida se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-N-(3-carbamoil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 56%).
 55 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 6,78 (m, 2 H) 6,94 (m, 3 H) 7,40 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,91 (m, 3 H) 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,22 (m, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

60 4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-3-il-benzamida

65 Una solución del producto del Ejemplo 43D y piridin-3-ilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-3-il-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 47%).
 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,29 (m, 1

H) 6,78 (m, 2 H) 6,95 (m, 3 H) 7,54 (dd, J = 8,27, 4,96 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,29 (m, 1 H) 8,39 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,04 (m, 2 H) 9,48 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H) 11,59 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 493 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 47

4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-4-il-benzamida

10 Una solución del producto del Ejemplo 43D y piridin-4-ilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-4-il-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 61%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,27 (m, 1 H) 6,78 (m, 2 H) 6,94 (m, 3 H) 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,22 (m, 3 H). 8,72 (d, J = 6,99 Hz, 2 H) 8,83 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 11, 10 (s, 1 H) 11,35 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

20 4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-2-il-benzamida

25 Una solución del producto del Ejemplo 43D y piridin-2-ilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-2-il-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (5 mg, 10%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 6,78 (m, 2 H) 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,18 (dd, J = 7,35, 4,78 Hz, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,09 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 11,61 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 493 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 49

N-(2-Carbamoil-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 2-Amino-benzamida se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-N-(2-carbamoil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 34%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 6,76 (m, 2 H) 6,96 (m, 3 H) 7,18 (m, 1 H) 7,57 (m, 1 H) 7,85 (m, 4 H) 8,10 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 535 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 50

N-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 3-Fluoro-fenilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (7 mg, 14%). 1H NM R (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 6,78 (m, 2 H) 6,93 (m, 4 H) 7,39 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 11,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

60 N-(4-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

65 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 4-fluoro-fenilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-N-(4-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (27 mg, 53%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H)

3,28 (m, 1 H) 6,76 (m, 2 H) 6,92 (m, 3 H) 7,20 (m, 2 H) 7,76 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 11,35 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 52

N-(2-Bromo-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

10 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 2-Bromo-fenilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-N-(2-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (8 mg, 14%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1H) 6,77 (m, 2 H) 6,94 (m, 3 H) 7,24 (m, 1 H) 7,44 (m, 1 H) 7,54 (dd, J = 7,74, 1,84 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,09, 1,50 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,37 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 570, 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

20 N-(2-Hidroxi-5-metil-fenil)-4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

25 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 2-Amino-4-metil-fenol se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 29%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 3,29 (m, 1 H) 6,79 (m, 4 H) 6,92 (m, 3 H) 7,47 (d, J = 1,32 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 7,97 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H) 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 8,91 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 9,45 (m, 3 H) 11,46 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 54

4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida

35 Una solución del producto del Ejemplo 43D y 4-Metoxi-fenilamina se hizo reaccionar para proporcionar 4-(4-benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metoxifenil)-benzamida usando el procedimiento del Ejemplo 43E. Después, el material se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 43F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (27 mg, 52%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 6,77 (m, 2 H) 6,92 (m, 5 H) 7,64 (m, 2 H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 7,96 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H) 8,12 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 8,89 (s, 1 H) 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 9,46 (s, 1H) 10,12 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 55

N-(4-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 55A

50 3-Amino-N-(4-fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 4-fluoro-fenilamina para producir 4-cloro-N-(4-fluoro-fenil)-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22A y 22B para proporcionar el producto del título.

55 Ejemplo 55B

N-(4-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

60 El producto del Ejemplo 55A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 55A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (47 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,27 (m, 1 H) 6,84 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,80 (m, 4 H) 7,95 (s, 1 H) 8,75 (s, 1H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 10,28 (s, 1H) 11,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 56

N-(4-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 55A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 55A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 24%).
 10 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3 H) 6,83 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,18 (m, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,76 (m, 3 H) 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,96 (s, 1H) 8,81 (s, 1 H) 8,95 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1H) 10,28 (s, 1 H) 11,38 (s, 1H); (ESI⁺) m/z 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

- 15 N-(4-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 55A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 55A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 24%).
 20 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,84 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,32 (m, 2 H) 7,79 (m, 4 H) 7,95 (s, 1H) 8,74 (s, 1 H) 9,02 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 9,12 (d, J = 2,82 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1H) 10,27 (s, 1H) 11,21 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 484 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 58

N-(2-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 58A

- 30 3-Amino-N-(2-fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 2-fluoro-fenilamina para producir 4-cloro-N-(2-fluoro-fenil)-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22k y 22B para proporcionar el producto del título.
 35

Ejemplo 58B

- 40 N-(2-Fluoro fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 58A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 58A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (43 mg, 41%).
 45 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1H) 6,84 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,26 (m, 5 H) 7,57 (t, J = 7,35 Hz, 1H) 7,87 (t, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,12 (s, 1H) 11,38 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

- 50 N-(2-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 58A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 58A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (45 mg, 45%).
 55 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3 H) 6,84 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,28 (m, 5 H) 7,56 (m, 1H) 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,98 (s, 1 H) 8,83 (s, 1H) 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1H) 10,12 (s, 1 H) 11,49 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 498 (M+H)⁺.

- 60 Ejemplo 60

N-(2-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 58A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 58A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó
 65

por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (55 mg, 57%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,84 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,26 (m, 5 H) 7,57 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,98 (s, 1H) 8,85 (s, 1H) 9,08 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 9,17 (d, J = 2,94 Hz, 1H) 10,02 (s, 1H) 10,13 (s, 1 H) 11,58 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 484 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 61

N-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

10 Ejemplo 61A

3-Amino-N-(3-fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo se hizo reaccionar con 3-fluoro-fenilamina para producir 4-cloro-N-(3-fluoro-fenil)-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22k y 22B para proporcionar el producto del título

15

Ejemplo 61B

20 N-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 61A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 61A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (44 mg, 42%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1H) 6,90 (m, 4 H) 7,36 (m, 3 H) 7,52 (m, 1 H) 7,73 (m, 1H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,78 (s, 1H) 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1H) 10,41 (s, 1H) 11,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 62

30

N-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 61A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 61A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (56 mg, 56%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3 H) 6,90 (m, 4 H) 7,35 (m, 3 H) 7,52 (d, J = 9,19 Hz, 1H) 7,73 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1H) 8,78 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 11,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 498 (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 63

N-(3-Fluoro-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 61A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 61A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (54 mg, 56%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,90 (m, 4 H) 7,35 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 7,72 (m, 1 H) 7,84 (m, 2 H) 7,96 (s, 1H) 8,76 (s, 1H) 9,03 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,14 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 10,40 (s, 1H) 11,26 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 484 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 64

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

55

Ejemplo 64A

60 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]fenil}-carbámico

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo se hizo reaccionar con 3-bromo-fenilamina para producir N-(3-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 13A, 13B y 13C para proporcionar el producto del título.

65

Ejemplo 64B

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

5 El producto del Ejemplo 64A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 13C por el producto del Ejemplo 64A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 3,22 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 10 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,73 (m, 1H) 7:81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 8,60 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1H) 10,23 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 685, 687 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

15 El producto del Ejemplo 64B se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H) 3,30 (m, 1H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,30 (m, 2H) 7,72 (m, 1 H) 7,88 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,96 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,92 (s, 1H) 9,07 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 10,37 (s, 1 H) 11,82 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 585, 587 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

30 El producto del Ejemplo 64A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 13C por el producto del Ejemplo 64A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 21%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,48 (s, 9 H) 2,69 (s, 3 H) 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,34 (m, 4 H) 7,54 (m, 3 H) 7,72 (m, 1H) 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,60 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 9,60 (s, 1H) 10,22 (s, 1 H) 10,34 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 657, 659 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

40 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 66 se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,77 (s, 3 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,30 (m, 2 H) 7,72 (m, 1 H) 7,90 (m, 3 H) 8,05 (s, 1H) 8,92 (s, 1H) 9,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 11,78 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 557, 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

50 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 64A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 13C por el producto del Ejemplo 64A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 24%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,48 (s, 9 H) 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,32 (m, 4 H) 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,71 (m, 2 H) 7,82 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 8,01 (s, 1 H) 8,08 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,96 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,11 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 9,61 (s, 1H) 10,35 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 643/645 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 68 se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,30 (m, 2 H) 7,72 (m, 1 H) 7,91 (m, 3 H) 8,05 (s, 1H) 8,91 (s, 1H) 9,12 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,19 (d, J = 3,68 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1H) 11,72 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 543/545 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 70

4-[4-(2-Amino-butirilamino)-fenilsulfanil]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 15 A una solución del producto del Ejemplo 13E (59 mg, 0,1 mmol) y Boc-Abu-OH (22 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzo-triazin-4(3H)-ona (36 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se vertió en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Al residuo se le añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC con NH₄OH para proporcionar el compuesto del título. (62 mg, 85%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,48 (m, 1H) 1,66 (m, 1H) 1,90 (s, 3 H) 3,22 (m, 2 H) 7,02 (m, 2 H) 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,72 (m, 5 H) 7,94 (s, 1H) 8,52 (s, 1 H) 8,79 (s, 1H) 10,33 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 670, 672 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 71

{4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

30

El producto del Ejemplo 13E se hizo reaccionar con (S)-1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico usando el procedimiento del Ejemplo 70 sustituyendo Boc-Abu-OH por (S)-1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (48 mg, 53%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,95 (m, 3 H) 2,37 (m, 1H) 3,28 (m, 3 H) 4,32 (m, 1H) 7,14 (s, 1H) 7,45 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,85 (s, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,70 (s, 2 H) 8,92 (s, 1 H) 9,23 (s, 1H) 10,38 (s, 1H) 10,67(s, 1H) 11,10 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 682/684 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 72

4-[4-(3-Amino-propionilamino)-fenilsulfanil]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

40

El producto del Ejemplo 13E se hizo reaccionar con ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico usando el procedimiento del Ejemplo 70 sustituyendo Boc-Abu-OH por ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA y después se neutralizó con una solución acuosa de carbonato sódico para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,41 (t, J = 6,25 Hz, 2 H) 2,83 (t, J = 6,25 Hz, 2 H) 3,20 (m, 1H) 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,39 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,54 (m, 3 H) 7,70 (m, 5 H) 7,95 (s, 1 H) 8,47 (s, 1H) 8,79 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 656/658 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 73

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenilbenzamida

55

Ejemplo 73A

3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-N-fenil-benzamida

60

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con fenilamina para producir 4-cloro-3-nitro-N-fenil-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22A y 22B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 73B

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenilbenzamida

- 5 El producto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 73A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (42 mg, 34%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,23-3,35 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,54 Hz, 1 H), 7,25-7,39 (m, 4 H), 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,85 (s, 2 H), 7,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1 H), 8,98 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 10,00 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 11,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

- 15 4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

El producto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 73A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (44 mg, 37%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 6,78-6,89 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,25-7,41 (m, 4 H), 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (s, 1 H), 8,81 (s, 1H), 8,94 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 11,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-N-fenil-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 30 El producto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 73A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (45 mg, 39%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,10 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 4 H), 7,73 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 7,84 (s, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 9,06 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

Ejemplo 76A

3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-N-tiazol-2-il-benzamida

- 45 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con tiazol-2-ilamina para producir 4-cloro-3-nitro-N-tiazol-2-il-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 22A y 22B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 76B

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

- 55 El producto del Ejemplo 76A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 76A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (38 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,23-3,39 (m, 1 H), 6,87 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,07 (s, 1H), 12,65 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

- 65 El producto del Ejemplo 76A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 76A y sustituyendo el producto del

Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (28 mg, 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,77 (s, 3 H), 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,09 (s, 1 H), 12,69 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

10 4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

El producto del Ejemplo 76A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 22C sustituyendo el producto del Ejemplo 22B por el producto del Ejemplo 76A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (45 mg, 39%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,18-9,23 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,85 (s, 1 H), 12,64 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 473 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

25 Ejemplo 79A

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

30 Una solución de N-(3-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (del Ejemplo 26A) (0,356 g, 1,0 mmol), 3-hidroxitiofenol (0,126 g, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (0,65 g, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 95 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,430 g, 97%).

Ejemplo 79B

3-Amino-N-(3-bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

40 Una solución del producto del Ejemplo 79A (0,43 g, 0,97 mmol), polvo de hierro (0,28 g, 5,0 mmol) y cloruro de amonio (0,08 g, 1,5 mmol) en una solución de etanol (18 ml), tetrahidrofurano (18 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con etanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 98%).

Ejemplo 79C

50 N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 79B (62,0 mg, 0,15 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (32,0 mg, 0,15 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (32 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,19-3,34 (m, 1 H), 6,70 (dd, ζ =7,72, 1,84 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,24-7,38 (m, 3 H), 7,71-7,77 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 10,44 (s, 1H), 11,26 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 586/588 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 80

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

65 El producto del Ejemplo 79B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 79C sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del

ácido trifluoroacético (35 mg, 35%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 1 H), 6,75 (t, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 3 H), 7,68-7,79 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,02 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,72 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 10,42 (s, 1H), 11,17 (s, 1 H); MS (ESI +) m/z 558/560 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 81

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

10 El producto del Ejemplo 79B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 79C sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (44 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,70 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,26-7,38 (m, 3 H), 7,72-7,77 (m, 1 H),
15 7,79 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 6,25 Hz, 1H), 8,01 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 10,41 (s, 1H), 11,08 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 544/546 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

20 4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenilbenzamida

Ejemplo 82A

3-Amino-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-N-fenil-benzamida

25

La 4-cloro-3-nitro-N-fenil-benzamida del Ejemplo 73A se hizo reaccionar usando los procedimientos de los Ejemplos 81A y 81B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 82B

30

4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenilbenzamida

El producto del Ejemplo 82A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 79C sustituyendo el producto del Ejemplo 79B por el producto del Ejemplo 82A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (52 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,21-3,34 (m, 1 H), 6,69 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,12 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 7,28-7,39 (m, 3 H), 7,71-7,83 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,72 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,18 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 508 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 83

4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

45 El producto del Ejemplo 82B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 79C sustituyendo el producto del Ejemplo 79B por el producto del Ejemplo 82B y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 21%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 6,69 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H), 6,74 (t, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,07-7,17 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 8,27 Hz, 3H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,03 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,72 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 11,44 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 480 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 84

55

N-(4-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 84A

60 3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

El producto del Ejemplo 10A se hizo reaccionar usando los procedimientos de los Ejemplos 81A y 81B para proporcionar el producto del título.

65

Ejemplo 84B

N-(4-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 84A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 79C sustituyendo el producto del Ejemplo 79B por el producto del Ejemplo 84A para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (33 mg, 31%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,22-3,34 (m, 1 H), 6,69 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H), 6,74 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,12 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,48-7,58 (m, 2 H), 7,70-7,79 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,72 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 11,43 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 586/588 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

- 15 N-(4-Bromo-fenil)-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- El producto del Ejemplo 84A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 79C sustituyendo el producto del Ejemplo 79B por el producto del Ejemplo 84A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (28 mg, 28%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3 H), 6,70 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,51-7,58 (m, 2 H), 7,70-7,78 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,72 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 558/560 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

- 30 4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Ejemplo 86A

Cloruro de 4-fluoro-3-nitro-benzoilo

- 35 A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico (1,00 g, 5,40 mmol) disuelto en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadió SOCl₂ (6,42 g, 54,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 86B

4-Fluoro-3-nitro-N-p-tolil-benzamida

- 45 A una solución de p-tolilamina (626 mg, 5,89 mmol) y base de Hunig (2,054 ml, 11,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota el producto del Ejemplo 86A (1,20 g, 5,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto del título se recogió por filtración (1,77 g, 100%).

Ejemplo 86C

- 50 Éster terc-butílico del ácido [4-(2-nitro-4-p-tolilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-carbámico

- En el producto del Ejemplo 86B (1,77 g, 5,45 mmol), KOH (736 mg, 12,9 mmol) y éster terc-butílico del ácido (4-Hidroxi-fenil)-carbámico (1,35 g, 6,45 mmol) se disolvieron en DMSO y se calentaron a 80 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Después, el compuesto del título se recogió por filtración (380 mg, 12,7%).

Ejemplo 86D

- 60 Éster terc-butílico del ácido [4-(2-amino-4-p-tolilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-carbámico

El producto del Ejemplo 86C (380 mg, 0,819 mmol) se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10C para proporcionar el producto del título (321 mg, 90%).

65

Ejemplo 86E

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilcarbamoil-fenoxi]-fenil}-carbámico

5 Una solución del producto del Ejemplo 8E (160,0 mg, 0,739 mmol), y el producto del Ejemplo 86D (321,0 mg, 0,739 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el ácido acético se retiró al vacío para proporcionar el producto del título (305 mg, 64%).

10 Ejemplo 86F

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

15 El producto del Ejemplo 86E (305 mg, 0,504 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el que el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,28 (ct, J = 13,70, 6,94 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2 H), 6,91-6,99 (m, 3 H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,17 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 505 (M+H-TFA)+; (ESI⁻) m/z 503 (M-H-TFA)-.

Ejemplo 87

25 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 87A

30 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-metil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Una mezcla del producto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 4-fluoro-3-metilfenilamina para producir 4-Fluoro-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86B, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 86C y 395D para proporcionar el producto del título.

35 Ejemplo 87B

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

40 El producto del Ejemplo 87A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 86E sustituyendo el producto del Ejemplo 86D por el producto del Ejemplo 87A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-Fluoro-3-metil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 86F para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,24 (s, 3 H), 3,21 -3,37 (m, J = 13,79, 7,17, 6,99 Hz, 1H), 6,84-7,00 (m, 5H), 7,12 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 6,80, 2,39 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 523 (M+H-TFA)+; (ESI⁻) m/z 521 (M-H-TFA)-.

50 Ejemplo 88

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometilfenil)-benzamida

Ejemplo 88A

55 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Una mezcla del producto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 3-trifluorometil-fenilamina para producir 4-Fluoro-3-nitro-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86B, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 86C y 86D para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 88B

65 4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometilfenil)-benzamida

El producto del Ejemplo 88A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo

86E sustituyendo el producto del Ejemplo 86D por el producto del Ejemplo 88A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-trifluorometilfenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 86F para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (55 mg, 23%).

5 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,22-3,35 (m, 1 H), 6,79-7,11 (m, 6 H), 7,47 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,99-8,10 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,23 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 559 (M+H-TFA)⁺; (ESI⁻) m/z 557 (M-H-TFA)⁻.

10 Ejemplo 89

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1 H-indol-5-ilsulfanil)-3-7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 89A

15 Éster terc-butílico del ácido 5-yodo-indolo-1-carboxílico

Una solución de 5-yodoindol (2,00 g, 8,229 mmol) en cloruro de metileno seco (40 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (2,155 g, 9,875 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (201 mg, 1,646 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa claro (2,57 g, 91%).

Ejemplo 89B

25 Éster terc-butílico del ácido 5-trisopropilsilanilsulfanil-indolo-1-carboxílico

Una solución del producto del Ejemplo 89A (200 mg, 0,583 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio metileno (5 mg) y la solución se roció con nitrógeno durante varios minutos. Se añadió triisopropilsilanotiolato potásico (146,5 mg, 0,6411 mmol), preparado de acuerdo con Tetrahedron Letters 35 (20) 3221 1994, y la reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (210 mg, 89%).

35 Ejemplo 89C

Éster terc-butílico del ácido 5-mercapto-indolo-1-carboxílico

Una solución del producto del Ejemplo 89B (203,7 mg, 0,502 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,552 ml, 0,552 mmol) y la reacción se agitó a -20 °C durante 15 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5%/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título (42 mg, 33%).

Ejemplo 89D

50 Éster terc-butílico del ácido 5-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-indolo-1-carboxílico

Una solución del producto del Ejemplo 89C (39,9 mg, 0,160 mmol) en etanol anhidro (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con el producto del Ejemplo 10A (56,8 mg, 0,160 mmol) y acetato sódico anhidro (66 mg, 0,800 mmol) a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 mg, 85%).

Ejemplo 89E

60 Éster terc-butílico del ácido 5-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-indolo-1-carboxílico

Una suspensión del producto del Ejemplo 89D (75 mg, 0,132 mmol), polvo de hierro (45,3 mg, 0,811 mmol) y cloruro de amonio (46 mg, 0,864 mmol) en agua (1 ml) y etanol (2 ml) se calentó a 95 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío

para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (65 mg, 92%).

Ejemplo 89F

5 N-(4-Bromo-fenil)-4-(1 H-indol-5-ilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (25 mg, 0,116 mmol) y el producto del Ejemplo 89E (62,6 mg, 0,116 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-
 10 evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 4%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,16-3,30 (m, 1H) 6,44-6,53 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H) 7,42-7,46 (m, 1 H) 7,46-7,55 (m, 3 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,69-7,78 (m, 4 H) 7,98 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 10,22 (s, 1H) 10,29 (s, 1 H)
 15 11,38 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 609/611 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

20 4-(4-Azido-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 13E (62,4 mg, 0,1066 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (2 ml) enfriado a 0 °C-5 °C se trató gota a gota con una solución de nitrito sódico (14,7 mg, 0,2131 mmol) en agua (1 ml). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de azida sódica (13,8 mg, 0,2131 mmol) y acetato sódico (72,6 mg, 0,885 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La
 25 reacción después se diluyó con agua (25 ml) y acetato de etilo (50 ml), el pH acuoso se ajustó a 7-8 con hidróxido sódico acuoso 6 N, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30%/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (21 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,11 -3,32 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,81 -7,91 (m, 1 H) 8,03 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 611/613 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 91

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metanosulfonilaminometoxi)-benzamida

Ejemplo 91 A

40 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 10B (250 mg, 0,4732 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (197 mg, 97%).

50 Ejemplo 91B

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-3-nitro-benzamida

El producto del Ejemplo 91A (195 mg, 0,4554 mmol) se disolvió en piridina anhidra (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,106 ml, 1,366 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (225 mg, 98%).

60 Ejemplo 91C

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-benzamida

Una suspensión del producto del Ejemplo 91B (223 mg, 0,4404 mmol) y polvo de hierro (98 mg, 1,762 mmol) en ácido acético (5 ml) y etanol (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La

reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se trató con carbonato sódico sólido hasta que el pH fue 6. Se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó el producto orgánico con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La co-evaporación del aceite resultante con cloruro de metileno/hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (195 mg, 93%).

Ejemplo 91D

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metanosulfonilaminofenoxi)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (22,7 mg, 0,105 mmol) y el producto del Ejemplo 91C (50 mg, 0,105 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 40 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotatoria al vacío y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 5%/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,88 (s, 3 H) 3,12-3,28 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,48-7,61 (m, 3 H) 7,76 (d, J = 8,8 2 Hz, 2 H) 7,91 (dd, J = 8,82, 1,10 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 647/649 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

4-(1H-Benzoimidazol-5-iloxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 92A

1H-Benzoimidazol-5-ol

Una solución de 5-metoxibenzoimidazol (500 mg, 3,374 mmol) en ácido bromhídrico al 48% (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (701 mg, 96%).

Ejemplo 92B

Éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-benzoimidazol-1-carboxílico

Una suspensión del producto del Ejemplo 92A (200 mg, 0,930 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con diisopropiltilamina (0,179 ml, 1,023 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (223 mg, 1,023 mmol) a temperatura ambiente y después la reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3%/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el isómero 6-hidroxi (79 mg, 36%) y el compuesto del título 5-hidroxi (79 mg, 36%).

Ejemplo 92C

Éster terc-butílico del ácido 5-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]-benzoimidazol-1-carboxílico

Los productos del Ejemplo 10A (117,5 mg, 0,331 mmol) y el Ejemplo 92B (77,5 mg, 0,331 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml), se trataron con carbonato potásico (91,5 mg, 0,662 mmol) y se calentaron a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo clara (85 mg, 46%).

Ejemplo 92D

Éster terc-butílico del ácido 5-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-benzoimidazol-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 92C se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 89E para proporcionar el producto del título (24 mg, 30%).

Ejemplo 92E

4-(1H-Benzoimidazol-5-iloxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 8E (9,3 mg, 0,043 mmol) y el producto del Ejemplo 92D (22,6 mg, 0,043 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó al vacío y se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (17 mg, 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,11-3,30 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,92 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 594/596 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 93

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1 H-Indol-5-iloxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 93A

20

Éster terc-butílico del ácido 5-benciloxi-indol-1-carboxílico

- 25 Una solución de 5-benciloxiindol (500 mg, 2,24 mmol) en cloruro de metileno anhidro se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (586,5 mg, 2,69 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,448 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (682 mg, 94%).

Ejemplo 93B

30

Éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-indolo-1-carboxílico

- 35 Una solución del producto del Ejemplo 93A (680 mg, 2,103 mmol) en etanol (20 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (68 mg) y formiato amónico (265 mg, 4,205 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se filtró a través de una membrana de 0,45 μ de PTFE y el catalizador se lavó con metanol. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (475 mg, 96%).

40

Ejemplo 93C

Éster terc-butílico del ácido 5-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]-indolo-1-carboxílico

- 45 Los productos del Ejemplo 10A (406,5 mg, 1,145 mmol) y el Ejemplo 93B (267 mg, 1,145 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml), se trataron con carbonato potásico (316 mg, 2,289 mmol) y se calentaron a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 1%/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (519 mg, 82%).

50

Ejemplo 93D

55

Éster terc-butílico del ácido 5-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-indolo-1-carboxílico

- 60 El producto del Ejemplo 93C (517 mg, 0,936 mmol), polvo de hierro (322 mg, 5,76 mmol) y cloruro de amonio (328 mg, 6,13 mmol) en agua (3 ml) y etanol (6 ml) se calentaron a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción caliente se filtró al vacío y el residuo se lavó con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria al vacío, el residuo se repartió con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (325 mg, 66%).

65

Ejemplo 93E

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1 H-indol-5-iloxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 8E (20,7 mg, 0,0957 mmol) y el producto del Ejemplo 93D (50 mg, 0,0957 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 2%/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el
- 10 compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (29 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,11-3,29 (m, 1 H) 6,34 6,45 (m, 1 H) 6,81-6,90 (m, 2 H) 7,24 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,35-7,44 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,84 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 11,16 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 593/595 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 94

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metanosulfonilaminofenilsulfanil)-benzamida

20 Ejemplo 94A

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

- 25 El producto del Ejemplo 13A (200 mg, 0,4501 mmol) se disolvió en piridina anhidra (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,084 ml, 1,080 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (233 mg, 99%).

30

Ejemplo 94B

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-fenilsulfanil)-benzamida

- 35 Una suspensión del producto del Ejemplo 94A se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 89E para proporcionar el producto del título (201 mg, 92%).

Ejemplo 94C

40 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metanosulfonilaminofenilsulfanil)-benzamida

- Una solución del producto del Ejemplo 8E (21 mg, 0,098 mmol) y el producto del Ejemplo 94B (48,1 mg, 0,098 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3%/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el
- 45 compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (24 mg, 37%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,04 (s, 3 H) 3,15-3,30 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,92 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,83 (dd, J = 9,01, 0,92 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 663/665 (M+M)⁺

50

Ejemplo 95

- 55 Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Ejemplo 95A

60 4-(3-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

- Una solución de N-(3-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (del Ejemplo 26A) (2,13 g, 6,0 mmol), 3-aminotiofenol (0,75 g, 6,0 mmol) y carbonato de cesio (4,0 g, 12,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se calentó a 95 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo, agua (100 ml) y la solución resultante se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío

65

para proporcionar el compuesto del título (2,87 g, 99%).

Ejemplo 95B

5 Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 95A (2,8 g, 6,0 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,8 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con 3:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo, (2,87 g, 84%).

Ejemplo 95C

15 Éster terc-butílico del ácido {3-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 95B (2,87 g, 5,28 mmol), polvo de hierro (1,5 g, 26,4 mmol) y cloruro de amonio (0,43 g, 8,0 mmol) en una solución de etanol (75 ml), tetrahidrofurano (75 ml) y agua (25 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla resultante se diluyó con etanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (2,47 g, 91%).

Ejemplo 95D

25 Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 95C (1,03 g, 2,0 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,43 mg, 2,0 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 96:4 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 49%).

Ejemplo 96

35 4-(3-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A una suspensión del producto del Ejemplo 95D (0,67 g, 0,98 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,22-3,33 (m, 1 H), 6,31-6,64 (m, 3 H), 6,97 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,23-7,41 (m, 3 H), 7,69-7,79 (m, 1 H), 7,83 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 11,40 (s, 1 H).

45 Ejemplo 97

{3-[4-(3-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil-sulfanil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

50 Ejemplo 97A

Éster terc-butílico del ácido 2-{3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilcarbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico

55 Una mezcla del producto del Ejemplo 96 (0,080 g, 0,1 mmol), L-Boc-prolina (0,028 g, 0,13 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,025 g, 0,13 mmol), 1-Hidroxibenzotriazol hidrato (0,018 g, 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,039 g, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó durante 16 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación.

60 Ejemplo 97B

{3-[4-(3-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

65 El producto del Ejemplo 97A se trató con ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96. El residuo

en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 23% en dos etapas). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,90-2,04 (m, 3 H), 2,30-2,42 (m, 1 H), 3,19-3,35 (m, 3 H), 4,20-4,35 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,29-7,37 (m, 4 H), 7,49 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,68-7,81 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 22,06 Hz, 2 H), 8,90 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H).

Ejemplo 98

N-(3-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 96 (0,029 g, 0,05 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,011 mg, 0,05 mmol) en ácido acético (1,0 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 45%).

Ejemplo 99

4-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenilsulfanil]-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 96 de acuerdo con los procedimientos usados en el Ejemplo 97A sustituyendo L-Boc-prolina por ácido terc-butoxicarbonilamino-acético y el Ejemplo 97B. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (9 mg, 10% en 2 etapas). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,19-3,35 (m, J = 23,16 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,29-7,38 (m, 4 H), 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,72-7,84 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,01-8,12 (m, 5 H), 8,75 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).

Ejemplo 100

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Ejemplo 100A

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 10A (3,0 g, 8,44 mmol), 4-aminotiofenol (1,06 g, 8,44 mmol) y carbonato de cesio (5,5 g, 17,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y la solución resultante se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (3,6 g, 96%).

Ejemplo 100B

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

A una suspensión del producto del Ejemplo 100A (3,6 g, 8,1 mmol) en diclorometano (100 ml) y piridina (1,3 g, 16,2 mmol) se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (2,16 g, 10,2 mmol). La solución se agitó durante 16 horas, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en 9:1 de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja (4,15 g, 83%).

Ejemplo 100C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 100B (1,23 g, 2,0 mmol), polvo de hierro (0,56 g, 10,0 mmol) y cloruro de amonio (0,16 g, 3,0) en una solución de etanol (30 ml), tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla resultante se diluyó con etanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (1,12 g, 95%).

Ejemplo 100D

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

5 Una solución del producto del Ejemplo 100C (1,12 g, 1,9 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,41 mg, 1,9 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 40 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en un volumen mínimo de metanol y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,98 g, 68%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,19-3,27 (m, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,50-7,69 (m, 5 H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 761 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

15 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

20 Una solución del producto del Ejemplo 13E (0,029 g, 0,05 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,011 mg, 0,05 mmol) en ácido acético (1,0 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 55%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,35 Hz, 12 H), 3,19-3,34 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,68-7,88 (m, 7 H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 756/758 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

30 4-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 13E (0,029 g, 0,05 mmol) y anhídrido acético (0,0068 g, 0,066 mmol) en ácido acético (0,3 ml) se agitó a 130 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 54%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,06 (s, 3 H), 3,16-3,32 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,07 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 627/629 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

40 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

45 Una solución del producto del Ejemplo 13E (0,058 g, 0,1 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (0,080 ml, 1,0 mmol) en ácido fórmico (0,038 ml) se agitó a 105 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC con NH₄OH para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (12 mg, 20%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,94 (s, 6 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,78 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 613/615 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Ejemplo 104A

Éster terc-butílico del ácido [4-(2-amino-4-p-tolilcarbamoil-fenilsulfanil)-fenil]-carbámico

60 Una mezcla de 4-bromoanilina se hizo reaccionar con cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo usando el procedimiento del Ejemplo 10A para proporcionar 4-cloro-3-nitro-N-p-tolil-benzamida que se hizo reaccionar de acuerdo con las condiciones que se han descrito en los Ejemplos 13A, 13B y 13C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 104B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 104A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 95D sustituyendo el producto del Ejemplo 404C por el producto del Ejemplo 104A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilcarbamoilfenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se desprotegió usando las condiciones del Ejemplo 96 para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (36 mg, 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 3,17-3,39 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,46, 2,94 Hz, 4 H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,86 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H), 7,90-7,96 (m, 2 H), 8,88 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 11,64 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 521 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 105

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-fluoro-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 105A

20

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(3-fluoro-4-metil-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- Una mezcla de 3-Fluoro-4-metil-fenilamina se hizo reaccionar con cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo usando el procedimiento del Ejemplo 10A para proporcionar 4-cloro-N-(3-fluoro-4-metil-fenil)-3-nitro-benzamida que se hizo reaccionar de acuerdo con las condiciones que se han descrito en los Ejemplos 100A, 100B y 100C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 105B

- 30 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(3-fluoro-4-metil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- El producto del Ejemplo 105A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 105A por el producto del Ejemplo 100C para proporcionar el producto en bruto se purificó por trituración en diclorometano para dar un sólido pegajoso de color amarillo que se usó sin purificación (0,108 g, 30%).

Ejemplo 105C

- 40 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-fluoro-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- A una solución del producto del Ejemplo 105B (0,108 g, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió NaOH 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 40 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 20%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 3,06-3,42 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,24 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 12,32, 2,02 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H), 7,89-7,97 (m, 2 H), 8,90 (s, 1 H), 9,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 11,73 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

- 55 4-[4-(3,3-Dimetil-ureido)-fenilsulfanil]-N-(3-fluoro-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido-[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- El producto del Ejemplo 105B (0,108 g, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con DBU (0,023 g, 0,15 mmol) y dimetilamina (2,0 M in THF, 0,75 ml, 1,5 mmol), se calentó a 60 °C durante 20 minutos en un tubo cerrado herméticamente, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 97:3 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 88%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 2,93 (s, 6 H), 3,15-3,29 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,64 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,43 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,62-7,71 (m, 2 H), 7,80 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,22 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 610 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 107

Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

5 Ejemplo 107A

4-(3-Amino-fenoxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

10 Una solución de N-(3-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (del Ejemplo 16A) (0,71 g, 2,0 mmol), 3-aminofenol (0,22 g, 2,0 mmol) e hidróxido potásico en polvo (0,23 g, 4,0 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y la solución resultante se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 93%).

Ejemplo 107B

Éster terc-butílico del ácido {3-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

20 El producto del Ejemplo 107A se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13B y 13C para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 107C

25 Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

30 El producto del Ejemplo 107B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 95D sustituyendo el producto del Ejemplo 107B por el producto del Ejemplo 95C para proporcionar el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 97:3 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color castaño (350 mg, 40%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 3,13-3,25 (m, 1 H), 6,60 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,11-7,24 (m, 2 H), 7,27-7,38 (m, 3 H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,74-7,81 (m, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 669/671 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

40 Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

45 El producto del Ejemplo 107B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento del Ejemplo 95D sustituyendo el producto del Ejemplo 107B por el producto del Ejemplo 95C y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el producto en bruto se purificó por HPLC con NH₄OH para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 44%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,45 (s, 9 H), 2,66 (s, 3 H), 6,61 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,11-7,23 (m, 2 H), 7,25-7,39 (m, 3 H), 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,71-7,80 (m, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 1 H), 8,20 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 641/643 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

4-(3-Amino-fenoxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

55 El producto del Ejemplo 107C se sometió al procedimiento del Ejemplo 96 sustituyendo el producto del Ejemplo 404D por el producto del Ejemplo 107C para proporcionar un residuo que se purificó por trituración en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H, 3,16-3,41 (m, 1 H), 6,29 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,03 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,27-7,39 (m, 2 H), 7,72-7,79 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 8,08-8,11 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 11,72 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 569/571 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

Éster terc-butílico del ácido ({3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenilcarbamoil}-metil)-carbámico

5 Una mezcla del producto del Ejemplo 109 (0,068 g, 0,1 mmol), ácido terc-butoxicarbonilamino-acético (0,023 g, 0,13 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,025 g, 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,015 g, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,029 g, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó durante 16 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 96:4 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 69%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,3,1 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 1,38 (s, 9 H), 3,13-3,27 (m, 1 H), 3,68 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 6,63-6,71 (m, 1 H), 7,04 (t, J = 6,43 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 4,78 Hz, 2 H), 7,26-7,37 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,72-7,79 (m, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 10,39 (s, 1 H).

Ejemplo 111

4-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenoxi]-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20 El producto del Ejemplo 110 (0,04 g, 0,055 mmol) se trató con ácido trifluoroacético como en el procedimiento para el Ejemplo 96. El producto en bruto se purificó por trituración en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,046 g, 98%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,21-3,32 (m, 1 H), 3,75 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,24-7,38 (m, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 7,72-7,78 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,10 (s, 3 H), 8,18 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H).

Ejemplo 112

30 4-(3-Amino-fenoxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 108 (0,028 g, 0,044 mmol) se trató con ácido trifluoroacético como en el procedimiento del Ejemplo 96. El producto en bruto se purificó por trituración en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,025 g, 87%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3 H), 6,24 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,25-7,40 (m, 2 H), 7,69-7,78 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 17,46, 2,02 Hz, 2 H), 8,88-9,00 (m, 2 H), 10,41 (s, 1 H), 11,60 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 541/543 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

40 N'-(4-Bromo-fenil)-hidrazida del ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

Ejemplo 113A

45 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-[2-amino-4-[N'-(4-bromo-fenil)-hidrazinocarbonil]-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo se hizo reaccionar con (4-Bromo-fenil)-hidrazina para producir N'-(4-bromo-fenil)-hidrazida del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 100A, 100B y 100C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 113B

55 N'-(4-Bromo-fenil)-hidrazida del ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

El producto del Ejemplo 113A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 409C para el producto del Ejemplo 113A para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {4-[4-[N'-(4-Bromo-fenil)-hidrazinocarbonil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]fenil}-carbámico que se desprotegió usando las condiciones del Ejemplo 105C para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con NH₄OH para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 13%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,84 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 600/602 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

5 Ejemplo 114A

N-(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

10 Una solución de 4-Fluoro-3-nitro-anilina (2,00 g, 12,8 mmol), cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo (1,895 ml, 12,8 mmol), base de Hunig (4,463 ml, 25,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Más adelante a la solución se le añadió agua (450 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (3,311 g, 97%).

Ejemplo 114B

15

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

20 Una solución del producto del Ejemplo 114A (2,00 g, 5,80 mmol), 4-hidroxifenol (0,732 g, 5,80 mmol) y carbonato potásico (1,604 g, 11,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,52 g, 100%).

Ejemplo 114C

25

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

30 Una solución del producto del Ejemplo 114B (0,660 g, 1,52 mmol), polvo de hierro (0,339 g, 6,07 mmol) y cloruro de amonio (0,099 g, 1,82 mmol), tetrahidrofurano (18 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 97%).

Ejemplo 114D

35

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

40 Una solución del producto del Ejemplo 9B (40,0 mg, 0,212 mmol), y el producto del Ejemplo 114C (86,0 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 10%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,64 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,93-8,07 (m, J = 6,62 Hz, 2 H), 8,21-8,30 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H), 11,17-11,50 (m, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 548,2(M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 546,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 115

50

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (40,0 mg, 0,212 mmol), y el producto del Ejemplo 114C (75,0 mg, 0,185 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (3,2 mg, 4%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,65 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,75-7,89 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 8,23-8,33 (m, 3 H), 8,76 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 10,66 (s, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 576,2(M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 574,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 116

60

4-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 116A

4-Bromo-N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114A sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo por cloruro de 4-bromo-benzoilo para proporcionar el compuesto del título (1,125 g, 90%).

Ejemplo 116B

- 10 4-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114B sustituyendo el producto del Ejemplo 114A por el producto del Ejemplo 116A para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 50%).

- 15 Ejemplo 116C

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-bromo-benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114C sustituyendo el producto del Ejemplo 114B por el producto del Ejemplo 116B para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 80%).

Ejemplo 116D

- 25 4-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- Una solución del producto del Ejemplo 29A (40,0 mg, 0,212 mmol), y el producto del Ejemplo 116C (87,0 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (37,2 mg, 25%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,10-7,22 (m, 3 H), 7,62 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 7,73-7,83 (m, 3 H), 7,85-7,93 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,13 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 544 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 542 (M-H)⁻.

- 35 Ejemplo 117

4-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 117A

- 40 4-Bromo-N-(3-nitro-fenil)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114A sustituyendo 4-Fluoro-3-nitro-anilina por 3-nitro-fenilamina y sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo por cloruro de 4-bromo-benzoilo para proporcionar el producto del título (3,373 g, 90%).

- 45 Ejemplo 117B

4-Bromo-N-(3-amino-fenil)-benzamida

- 50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114B sustituyendo el producto del Ejemplo 114A por el producto del Ejemplo 117A para proporcionar el producto del título (1,8 g, 80%).

Ejemplo 117C

- 55 4-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- Una solución del producto del Ejemplo 29A (40,0 mg, 0,212 mmol), y el producto del Ejemplo 117B (61,0 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (25,0 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,45 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 2 H), 7,74-7,86 (m, 3 H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,33 (t, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1H), 9,09-9,17 (m, 2 H), 10,48 (s, 1H), 10,94 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 417 (M-H)⁻.

- 65

Ejemplo 118

4-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

5 Ejemplo 118A

N-(3-Amino-fenil)-4-cloro-benzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoilo por cloruro de 4-cloro-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 118B

15 4-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

20 El producto del Ejemplo 118A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 118A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 26%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,43-7,50 (m, J = 8,09, 8,09 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, J = 12,69, 8,27 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 8,01 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,91 (s, 1 H), 9,10-9,19 (m, 2 H), 10,49 (s, 1 H), 11,15 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 376 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 374 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 119

4-Metoxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 119A

30

N-(3-Amino-fenil)-4-metoxi-benzamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoilo por cloruro de 4-metoxi-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 119B

40 4-Metoxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45 El producto del Ejemplo 119A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 119A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 19%). ¹H NM R (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 3,85 (s, 3 H), 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,44 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,50-7,61 (m, 2 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 7,98 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,14 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 10,26 (s, 1 H), 11,11 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 372 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 370 (M-H)⁻.

Ejemplo 120

50

3-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 120A

55 N-(3-Amino-fenil)-3-cloro-benzamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoilo por cloruro de 3-cloro-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 120B

3-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

65 El producto del Ejemplo 120A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 120A para proporcionar el

producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (29 mg, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,46 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,54-7,62 (m, 3 H), 7,65-7,72 (m, 1 H), 7,84 (dt, J = 5,52, 3,68 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,03 (t, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,33 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,91 (s, 1 H), 9,11-9,18 (m, 2 H), 10,52 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H); ESI⁺ m/z 376 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 373 (M-H)⁻.

Ejemplo 121

3-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 121A

N-(3-Amino-fenil)-3-bromo-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoílo por cloruro de 3-bromo-benzoílo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 121B

3-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 121A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 27%). ¹H NM R (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,47-7,62 (m, 4 H), 7,80-7,91 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1H), 9,12-9,20 (m, 2 H), 10,54 (s, 1 H), 11,33 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 420 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 418 (M-H)⁻.

Ejemplo 122

2-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 122A

N-(3-Amino-fenil)-2-cloro-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoílo por cloruro de 2-cloro-benzoílo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 122B

2-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 122A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 122A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,45-7,54 (m, 4 H), 7,56-7,62 (m, 3 H), 7,83-7,90 (m, 1H), 8,25-8,29 (m, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,12-9,18 (m, 2 H), 10,70 (s, 1 H), 11,23 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 376 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 374 (M-H)⁻.

Ejemplo 123

2-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 123A

N-(3-Amino-fenil)-2-bromo-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoílo por cloruro de 2-bromo-benzoílo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 123B

2-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 123A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 123A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 22%). ¹H NM R (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,44-7,54 (m, 4 H), 7,56-7,60 (m, 2 H), 7,74 (dd, J = 7,91, 0,92 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 8,27 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 9,11-9,19 (m, 2 H), 10,68 (s, 1 H), 11,20 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 420 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 418 (M-H)⁻.

Ejemplo 124

2-Metoxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 15 Ejemplo 124A

N-(3-Amino-fenil)-2-metoxi-benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoilo por cloruro de 2-metoxi-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 124B

- 25 2-Metoxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 30 El producto del Ejemplo 124A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 124A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 33%). ¹H NM R (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 3,90 (s, 3 H), 7,08 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,41-7,56 (m, 4 H), 7,62 (dd, J = 7,54, 1,65 Hz, 1H), 7,88 (dt, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1 H), 9,12-9,19 (m, 2 H), 10,30 (s, 1 H), 11,30 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 372 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 370 (M-H)⁻.

Ejemplo 125

3-Metoxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 125A

- 40 N-(3-Amino-fenil)-3-metoxi-benzamida

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoilo por cloruro de 3-metoxi-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 125B

- 50 3-Metoxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 55 El producto del Ejemplo 125A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 125A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 3,85 (s, 3 H), 7,18 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1H), 7,42-7,51 (m, 3 H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,82 (dd, J = 7,72, 5,15 Hz, 1 H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,89 (s, 1 H), 9,09-9,17 (m, 2 H), 10,38 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); MS ESI⁺ m/z 372 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 370 (M+H)⁻.

Ejemplo 126

- 60 3-Fluoro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 126A

- 65 N-(3-Amino-fenil)-3-fluoro-benzamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 117A sustituyendo cloruro de 4-

bromo-benzoílo por cloruro de 3-fluoro-benzoílo seguido de reducción del grupo nitro usando el procedimiento del Ejemplo 114B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 126B

5 3-Fluoro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

10 El producto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 126A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,41-7,53 (m, 2 H), 7,54-7,65 (m, 3 H), 7,77-7,86 (m, 3 H), 8,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,10-9,16 (m, 2 H), 10,48 (s, 1H), 10,97 (s, 1 H); MS ESI⁺ m/z 360 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 358 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 127

3-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 127A

20 N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-bromo-benzamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114A sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo por cloruro de 3-bromo-benzoílo seguido de la reacción del material de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 114B y 114C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 127B

30 3-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

35 El producto del Ejemplo 127A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 127A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (41 mg, 27%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,13-7,21 (m, 3 H), 7,51 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 7,78-7,88 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 9,79 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H); MS ESI⁺ m/z 549 (M+H)⁺, ESI⁺ m/z 470 (M-73)⁺, ESI⁻ m/z 544 (M-H)⁻.

Ejemplo 128

40 4-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 128A

45 N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-cloro-benzamida

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114A sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo por cloruro de 4-cloro-benzoílo seguido de la reacción del material de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 114B y 114C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 128B

4-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

55 El producto del Ejemplo 128A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 128A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,12-7,23 (m, 3 H), 7,56-7,68 (m, 3 H), 7,85 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1 H), 7,93-8,05 (m, 3 H), 8,78 (s, 1 H), 9,03 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H); MS ESI⁺ m/z 500 (M+H)⁺, ESI⁺ m/z 426 (M-73)⁺, ESI⁻ m/z 498 (M-H)⁻.

60

Ejemplo 129

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

5 Ejemplo 129A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-metoxi-benzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114A sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo por cloruro de 4-metoxi-benzoilo seguido de la reacción del material de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 114B y 114C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 129B

15 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

El producto del Ejemplo 129A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A usando el procedimiento del Ejemplo 117C sustituyendo el producto del Ejemplo 117B por el producto del Ejemplo 129A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (1 mg, 2%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 3,83 (s, 3 H), 6,65-6,73 (m, 2 H), 7,00-7,10 (m, 2 H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,64, 3,86 Hz, 1 H), 7,93 (t, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,79 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 10,30 (s, 1H), 11,42 (s, 1 H); MS ESI⁺ m/z 496 (M+H)⁺, ESI⁻ m/z 494 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 130

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

30 Una solución de 2-cloro-5-nitroanilina (3 g, 17,4 mmol), 4-hidroxitiofenol (2,4 g, 19,0 mmol), carbonato de cesio (12,35 g, 38 mmol) en dimetilformamida (35 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después, a la solución se le añadió hielo-agua (200 ml) y a la suspensión resultante se le añadió acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 10% y cloruro sódico al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El agente de secado se filtró y el disolvente se retiró al vacío dejando un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (97:3), para proporcionar un sólido de color amarillo (4-(2-Amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol) (2,1 g, 46%).

Una solución del producto del Ejemplo 9B (340 mg, 1,80 mmol) y 4-(2-Amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol (480 mg, 1,80 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío dejando un aceite de color pardo (4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol) (0,65 g, 89%).

45 Una suspensión de 4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,19 g, 0,469 mmol) y Pd al 10%/C (0,025 g) en ácido acético (3 ml) se puso en una atmósfera de hidrógeno con agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró al vacío dejando un sólido de color pardo en forma de una sal acetato de 4-[4-Amino-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (0,21 g, 91%).

50 Una solución que contenía 4-[4-Amino-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (50 mg, 0,133 mmol), cloruro de benzoilo (40 mg, 0,284 mmol) en 1 ml de piridina se agitó 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se agitó 18 horas con NaOH 2 N (1 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (27 mg, 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H), 6,65-6,76 (m, 2 H), 7,07-7,24 (m, 3 H), 7,44-7,76 (m, 6 H), 7,94 (d, J = 6,62 Hz, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,69 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,76 (s, 1H), 10,43 (s, 1 H).

55 Ejemplo 131

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

60 Una solución de 4-[4-Amino-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol y cloruro de 2-furoilo se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 130 sustituyendo cloruro de benzoilo por cloruro de 2-furoilo para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (17 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,75 (s, 3 H), 6,59-6,83 (m, 3 H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,91-8,04 (m, 2 H), 8,81 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,78 (s, 1 H), 10,42 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

65

Ejemplo 132

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-bencenosulfonamida

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 9B (340 mg, 2,31 mmol), y 4-(2-Amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol (610 mg, 2,30 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó al vacío proporcionando un aceite de color pardo (4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol) (0,92 g, 92%).
- 10 Una suspensión de 4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,7 g, 1,73 mmol) y Pd al 10%/C (100 mg) en ácido acético (10 ml) y metanol (10 ml) se puso en una atmósfera de globo de hidrógeno con agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 4-[4-Amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol en forma de una sal del ácido acético
- 15 Una solución que contenía 4-[4-Amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (100 mg, 0,200 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (43 mg, 0,250 mmol) en 1 ml de piridina se agitó 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 18%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,21-3,37 (m, 1H), 6,57-6,77 (m, 2 H), 6,94-7,06 (m, 2 H), 7,04-7,21 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,51-7,71 (m, 3 H), 7,80 (d, J = 6,99 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).
- 20

Ejemplo 133

- 25 Éster metílico del ácido [4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-carbámico

Una solución que contenía 4-[4-Amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (100 mg, 0,200 mmol), cloruro de metoxicarbonilo (25 mg, 0,250 mmol) en 1 ml de piridina se agitó 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 13%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,23-3,32 (m, 1 H), 3,66 (s, 3H), 6,54-6,74 (m, 2 H), 7,01-7,24 (m, 3 H), 7,37 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,72 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 11,41 (s a, 1H).

30

- 35 Ejemplo 134

Éster bencílico del ácido [4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-carbámico

40 Una solución que contenía 4-[4-Amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol y cloruro de benciloxicarbonilo se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 133 sustituyendo cloruro de metoxicarbonilo por cloruro de benciloxicarbonilo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (27 mg, 21%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,18-3,40 (m, 1H), 5,15 (s, 2 H), 6,47-6,74 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,30-7,47 (m, 6 H), 7,65 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,82 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 10,07 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

45

Ejemplo 135

- 50 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Se hizo reaccionar 3,3-dimetil-2-butanona de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 8A-8E para proporcionar N-(6-terc-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina.

55 El producto del Ejemplo 13C se hizo reaccionar con N'-(6-terc-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina usando el procedimiento del Ejemplo 13D sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por N'-(6-terc-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 13E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC usando

60 TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 7%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,45 (s, 9H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,2 H, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,61 (s a, 1H); MS (ESI)+ m/z 598/600 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 136

Éster metílico del ácido 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzoico

5 Ejemplo 136A

Éster metílico del ácido 4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico

10 A una solución de 4-metoxi tiofenol (5 ml, 40,7 mmol) y 3-nitro-4-clorobenzoato de metilo (10,52 g, 48,8 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió CsCO₃ (26,5 g, 81,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título después de la cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos como eluyente (10,93 g, 80%).

15 Ejemplo 136B

Éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzoico

20 A una solución del producto del Ejemplo 136A, polvo de hierro y cloruro de amonio en una solución de metanol, tetrahidrofurano y agua se calentó a reflujo. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró. Después, se añadió acetato de etilo, se agitó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,16 g, 90%).

25 Ejemplo 136C

Éster metílico del ácido 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzoico

30 El producto del Ejemplo 136B (1,58 g, 5,5 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (1,18 g, 5,5 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a 140 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 4% en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,29 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,89-6,98 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,85-7,98 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,17 (s, 1H); MS (ESI)⁺ m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

40 N-(3-Hidroxi-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzamida

Ejemplo 137A

Ácido 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzoico

45 Al producto del Ejemplo 136C (1,56 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (10 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 6,5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y el precipitado resultante se retiró por filtración al vacío. El producto se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (643 mg, 42%).

50 Ejemplo 137B

Cloruro de 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzoilo

55 El producto del Ejemplo 137A (500 mg, 1,120 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,115 ml, 1,344 mmol) y 1 gota de DMF. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se usó sin manipulación adicional.

60 Ejemplo 137C

N-(3-Hidroxi-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

65 Una solución de 5-amino-o-cresol (20,4 mg, 0,1655 mmol) y el producto del Ejemplo 137B (70 mg, 0,1655 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con trietilamina (0,025 ml, 0,1806 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 65%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,07 (s, 3H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,86-7,10 (m, 5H), 7,30-7,46 (m, 3H), 7,64 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,72-7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,43-8,68 (m, 1H), 8,77-8,97 (m, 1H), 9,27-9,46 (m, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,21 -10,40 (m, 1H); MS (APCI) m/z 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

10 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N-p-tolil-benzamida

El producto del Ejemplo 137B (70 mg, 0,1505 mmol) se trató con p-toluidina (16 mg, 0,1505 mmol), trietilamina (0,025 ml, 0,1806 mmol) y diclorometano (4 ml) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 137C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía (64 mg, 80%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,17-3,30 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,14 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,99 (s, 1 H) 8,59 (s, 1H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 10,13 (s, 1H) 10,20 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

20 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con 4-bromoanilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 4-bromoanilina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía sobre gel de sílice (109 mg, 85%).

Ejemplo 140

30 N-(3-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con 3-bromoanilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 3-bromoanilina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía sobre gel de sílice (50 mg, 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,16-3,30 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); MS (APCI) m/z 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

40 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N-m-tolil-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con m-toluidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por m-toluidina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía sobre gel de sílice (56 mg, 70%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,15-3,29 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,12-7,37 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 11,40 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

50 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metoxi-fenil)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con m-anisidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por m-anisidina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía sobre gel de sílice (60 mg, 85%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17-3,29 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,68 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,31-7,50 (m, 5H), 7,68 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H); MS (APCI) m/z 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

65 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metoxi-fenil)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con o-anisidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C

sustituyendo 5-amino-o-cresol por o-anisidina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía sobre gel de sílice (120 mg, 67%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,92-7,05 (m, 4H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); MS (APCI) m/z 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N-o-tolil-benzamida

El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con o-toluidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por o-toluidina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la cromatografía sobre gel de sílice (74 mg, 92%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,91 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,50-7,72 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

3-(7-Etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-N-m-tolil-benzamida

El producto del Ejemplo 141 se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 141 por el producto del Ejemplo 138 para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 50%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,22-3,41 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 9,01 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,00 (s, 1H); MS (APCI) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

N-(2-Hidroxi-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 143 se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 138 por el producto del Ejemplo 143 para proporcionar un residuo que se purificó por trituración con metanol y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 55%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,21-3,43 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,02 (s, 1H); MS (APCI) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

El producto del Ejemplo 144 se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 138 por el producto del Ejemplo 144 para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 50%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,21-3,43 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 6,79-6,92 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H); MS (APCI) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

Ejemplo 148A

Éster metílico del ácido 4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

El producto del Ejemplo 136B (2,67 g, 9,23 mmol) y el producto del Ejemplo 9B (1,72 g, 9,23 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 136C sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 4% en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,79 g, 45%).

Ejemplo 148B

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

5 A una solución de o-toluidina (0,208 ml, 1,94 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió AlMe_3 (0,97 ml, 1,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, el producto del Ejemplo 148A (140 mg, 0,324 mmol) se añadió en una porción y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución en agitación rápida de sal de Rochelle. Después de agitar la solución durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 65%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 2,21 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,11-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS (APCI) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirrolidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

20 El producto del Ejemplo 148B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 138 por el producto del Ejemplo 148B para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 55%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 2,21 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,19 (s, 1H); MS (APCI) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

30 4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

El compuesto del Ejemplo 138 (50 mg, 0,0933 mmol) se combinó con BBr_3 (0,4 ml, 0,4 mmol) y diclorometano (4 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (5 ml) y después se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 41%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,17-3,30 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 151

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-1-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilidenoamino)-benzamida

45 El producto del Ejemplo 100 (114 mg, 0,15 mmol), yoduro de metilo (9 μl , 0,15 mmol) y carbonato de cesio (48 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se añadió en agua, se ajustó el pH a 3 mediante HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se añadió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml), y después a la solución se le añadió hidróxido sódico (0,6 ml, 1 N). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió, se ajustó el pH a 3 mediante HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó con gel de sílice eluyendo con metanol al 1% en diclorometano con respecto a metanol al 2% en diclorometano para dar el compuesto del título (50 mg, 56%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,84 Hz, 6 H) 3,14 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 5,49 (s, 2 H) 6,64 (m, 3 H) 7,15 (d, J = 8,30 Hz, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,30, 1,95 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 599 601 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 152

Éster del ácido bencenosulfónico 4-[4-Fenilsulfoniloxi-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclohexa-1,3-dienilsulfanil]-fenilo

60 El producto del Ejemplo 153C (65 mg, 0,180 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de benceno sulfonilo (0,046 ml; 0,36 mmol) y trietilamina (0,066 ml, 0,468 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua, (10 ml), la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido

trifluoroacético (19 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,92 (m, 4H), 7,19 (m, 4H), 7,62 (m, 6H), 7,81 (m, 5H), 7,92 (m, 2H), 9,01 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 643 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

5 Éster terc-butílico del 4-(4-terc-butoxicarboniloxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil éster del ácido carbónico

Ejemplo 153A

10 4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenol

15 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol (2,0 g, 11,52 mmol), 4-hidroxitiofenol (1,45 g, 11,52 mmol) y carbonato de cesio (11,26 g, 34,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (150 ml), la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente para obtener el producto del título en forma de un sólido de color naranja brillante (1,35 g, 45%).

Ejemplo 153B

3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenol

25 El producto del Ejemplo 153A (1,34 g, 5,09 mmol) se hizo reaccionar con hierro (1,42 g, 25,48 mmol) y cloruro de amonio (409 mg, 1,5 mmol) en 20 ml de EtOH/20 ml de THF/6 ml de agua siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (1,168 g, 97%).

Ejemplo 153C

30 4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol

35 El producto del Ejemplo 153B (380 mg, 1,63 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A (284 mg, 1,63 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 29E sustituyendo el producto del Ejemplo 29D por el producto del Ejemplo 153B para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (209 mg, 35%).

Ejemplo 153D

40 Éster terc-butílico de 4-(4-terc-butoxicarboniloxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil éster del ácido carbónico

45 El producto del Ejemplo 153C (195 mg, 0,539 mmol) se hizo reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo (234 mg, 1,078 mmol), trietil amina (0,165 ml, 1,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg) en diclorometano (5 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (256 mg, 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,47 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 10,27 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 563 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

55 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

Ejemplo 154A

60 9H-fluoren-9-il-metil éster del ácido {4-[2-nitro-4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoyl)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

65 Una solución del producto del Ejemplo 19C (290 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se trató con 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol (102 mg, 0,601 mmol) y diisopropiletilamina (0,143 ml, 0,819 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con cloruro de metileno

proporcionó el compuesto del título (308 mg, 85%).

Ejemplo 154B

- 5 9*H*-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 El producto del Ejemplo 154A (307 mg, 0,463 mmol), cloruro de amonio (162 mg, 3,03 mmol) y polvo de hierro (159 mg, 2,845 mmol) en una mezcla de agua (3 ml), etanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (224 mg, 76%).

15 Ejemplo 154C

9*H*-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

20 Una solución del producto del Ejemplo 8E (75,8 mg, 0,3503 mmol) y el producto del Ejemplo 154B (222 mg, 0,3503 mmol) en ácido acético (8 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/cloruro de metileno seguido de metanol al 3%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (116 mg, 41%).

Ejemplo 154D

- 30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-N(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

35 Una solución del producto del Ejemplo 154C (114 mg, 0,1416 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (11,9 mg, 0,2833 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 65 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se ajustó el pH acuoso a 5-6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La trituración del residuo con metanol al 3%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (57 mg, 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TFA) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,08-3,51 (m, 1 H) 7,25 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,18 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,10 (d, J = 8,82 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 583 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 581 (M-H)⁻.

Ejemplo 155

- 45 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

Ejemplo 155A

- 50 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-ciclopentilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

55 El producto del Ejemplo 162b (50 mg, 0,0824 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con ciclopentilamina (8,4 mg, 0,0989 mmol), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (49,3 mg, 0,1648 mmol) y trietilamina (0,034 ml, 0,2472 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (41 mg, 74%).

Ejemplo 155B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-ciclopentil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 65 Una solución del producto del Ejemplo 155A (39,9 mg, 0,0592 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (5,9 mg, 0,148 mmol) en agua (1 ml) y después se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después, la

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). El pH acuoso se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,43-1,58 (m, 4 H) 1,59-1,75 (m, 2 H) 1,78-1,96 (m, 2 H) 3,12-3,32 (m, 1 H) 4,11 -4,26 (m, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,64 (t, J = 9,01 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 6,62 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 499 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 497 (M-H)⁻.

Ejemplo 156

2-dimetilamino-etil éster del ácido (4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 2-dimetilamino-etanol (50 μl, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 μl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (48 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,88 (s, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 3,43 (m, 2 H) 4,43 (t, J = 4,95 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,53 (m, 4 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,84 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 700 702 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

2-morfolin-4-il-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 2-morfolin-4-il-etanol (60 μl, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 μl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,46 (m, 11 H) 4,45 (t, J = 4,95 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,54 (m, 4 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,83 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 742 744 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (68 μl, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 μl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 27%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,70 (m, 1 H) 1,90 (m, 3 H) 2,28 (m, 2 H) 2,86 (d, J = 4,41 Hz, 3 H) 3,10 (m, 1 H) 3,30 (m, 2 H) 3,56 (m, 1 H) 4,19 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,54 (m, 4 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,86 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 740 742 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

1-metil-piperidin-3-ilmetil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), (1-metil-piperidin-3-il)-metanol (65 mg, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 μl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (36 mg, 37%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,20 (m, 1 H) 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,78 (m, 3 H) 2,14 (m, 1 H) 2,79 (d, J = 4,04 Hz, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,44 (m, 4 H) 4,02 (m, 2 H) 7,07 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,54 (m, 4 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H)

7,85 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 740 742 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

5 3-dimetilamino-propil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 3-dimetilamino-propan-1-ol (59 µl, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (31 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,01 (m, 2 H) 2,81 (d, J = 4,41 Hz, 6 H) 3,16 (m, 2 H) 3,28 (m, 1 H) 4,16 (t, J = 6,25 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,52 (m, 4 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,84 (m, 2 H) 15 7,98 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 714 716 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

20 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 161 A

25 N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

30 Una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo (1,336 g, 6,681 mmol) en piridina anhidra (30 ml) se trató con 2-amino-5-terc-butiltiazol (1,044 g, 6,681 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se secó en una bomba de vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (1,76 g, 78%).

Ejemplo 161B

35 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-nitro-benzamida

40 Una mezcla del producto del Ejemplo 161A (500 mg, 1,472 mmol), 4-aminotiofenol (350 mg, 2,796 mmol) y acetato sódico anhidro (604 mg, 7,36 mmol) en etanol anhidro (15 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se repartió con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración del sólido con acetato de etilo al 4%/cloruro de metileno (25 ml) proporcionó el compuesto del título (452 mg, 72%).

Ejemplo 161C

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

50 Una suspensión del producto del Ejemplo 161B (226 mg, 0,5274 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) se trató con cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (164 mg, 0,6329 mmol) y piridina seca (0,085 ml, 1,055 mmol), y la solución de color amarillo resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (338 mg, 98%).

Ejemplo 161D

60 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

65 El producto del Ejemplo 161C (336 mg, 0,516 mmol), cloruro de amonio (181 mg, 3,382 mmol) y polvo de hierro (177 mg, 3,175 mmol) en una mezcla de agua (3 ml), etanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (290 mg, 90%).

Ejemplo 161E

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

5 Una solución del producto del Ejemplo 8E (100,4 mg, 0,4643 mmol) y el producto del Ejemplo 161D (288,2 mg, 0,4643 mmol) en ácido acético (6 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/cloruro de metileno seguido de acetato de etilo al 50%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 34%).

Ejemplo 161F

15 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 161E (123,4 mg, 0,1558 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (13 mg, 0,3116 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml), se ajustó el pH acuoso a 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (58 mg, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28 (s, 9 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,17-3,34 (m, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,88-7,98 (dd, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 12,47 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 570 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 568 (M-H)⁻.

Ejemplo 162

30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Ejemplo 162a

35 Ácido 3-nitro-4-[4-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonilamino)-fenilsulfanil]-benzoico

A una solución de ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico (4,0 g, 13,8 mmol) en 75 ml de CH₂O_l₂ se le añadió gota a gota a temperatura ambiente bis(trimetilsilil)acetamida (6,73 ml, 27,6 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (2,23 ml, 27,6 mmol) seguido de la adición gota a gota de TROC-cloroformiato (2,04 ml, 15,2 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 200 ml de agua y el pH se ajustó a 3,0 con HCl 1 N. La solución acuosa se decantó, se recogió el residuo en CH₂Cl₂ y se retiró por filtración el precipitado de color amarillo resultante, proporcionando el compuesto del título (5,14 g, 80%).

Ejemplo 162b

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido [4-(4-clorocarbonil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-carbámico

50 El producto del Ejemplo 162a (2,0 g, 42,9 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) que contenía 1 gota de dimetilformamida se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió, se concentró al vacío y se secó a alto vacío durante una noche. El compuesto del título se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 162c

55 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-{4-[(3-fluoro-fenil)-metil-carbamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

60 El producto del Ejemplo 162b (0,25 g, 0,516 mmol) y (4-fluoro-fenil)-metilamina (71 mg, 0,568 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (295 mg, rendimiento del 99%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 162d

65 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-{2-amino-4-[(4-fluoro-fenil)-metil-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

El producto del Ejemplo 162c (295 mg, 0,516 mmol) se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del

Ejemplo 9E, proporcionando el compuesto del título que se aisló en forma de un sólido de color blanco (205 mg, rendimiento del 73%).

Ejemplo 162e

5 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-[4-[(4-fluoro-fenil)-metil-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

10 El producto del Ejemplo 162d (205,2 mg, 0,3780 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (81,8 mg, 0,3780 mmol) en 10 ml de ácido acético se calentó a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío dando el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (175 mg, rendimiento del 65%).

15 Ejemplo 162f

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-fluoro fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

20 El producto del Ejemplo 162d (70 mg, 0,0980 mmol) en THF (10 ml) se hizo reaccionar con NaOH 1 N (1 ml, 1,00 mmol) y mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para retirar el THF. El pH se ajustó a 6,0 con HCl 1 N, el precipitado resultante se retiró por filtración al vacío y se secó a alto vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (45 mg, rendimiento del 85%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,12-3,25 (m; 1 H) 3,34 (s, 3 H) 6,52-6,67 (m, 3 H) 6,94-7,11 (m, 5 H) 7,10-7,20 (m, 2 H) 7,20-7,41 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-benzamida

El compuesto del título se produjo mediante los procedimientos del Ejemplo 162 sustituyendo (4-fluoro-fenil)-metil-amina por 2-amino-5-metil-tiazol en el Ejemplo 162c.

Ejemplo 164

35 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-benzamida

El compuesto del título se produjo mediante los procedimientos del Ejemplo 162 sustituyendo (4-fluoro-fenil)-metil-amina por 2-amino-4-metil-tiazol en el Ejemplo 162c.

40

Ejemplo 165

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

45 Ejemplo 165A

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-{4-[(4-fluoro-fenil)-metil-carbamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

50 El compuesto del Ejemplo 162b (250 mg, 0,516 mmol) y 4-fluoro-fenilamina (71 mg, 0,568 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 162c para producir el compuesto del título que se usó sin manipulación adicional.

Ejemplo 165B

55 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-{2-amino-4-[(4-fluoro-fenil)-metil-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

El producto del Ejemplo 165A (295 mg, 0,516 mmol) se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para producir el compuesto del título (205 mg, rendimiento del 73%)

60 Ejemplo 165C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-[(4-fluoro-fenil)-metil-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

65 El producto del Ejemplo 8E (48 mg, 0,221 mmol) y el Ejemplo 165B (120 mg, 0,221 mmol) se combinaron en ácido acético (6 ml) y se hicieron reaccionar como en 614E para producir el compuesto del título en forma de un sólido de

color amarillo claro (83 mg, 54%).

Ejemplo 165D

5 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

El producto del Ejemplo 165C (83 mg, 0,1162 mmol) se hizo reaccionar con NaOH como en el Ejemplo 162f para dar el compuesto del título 617D (46 mg, 74%) en forma de un sólido de color amarillo. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,12-3,25 (m, 1H) 3,34 (s, 3 H) 6,52-6,67 (m, 3 H) 6,94-7,11 (m, 5 H) 7,10-7,20 (m, 2 H) 7,20-7,41 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 539 (m+ H)+.

Ejemplo 166

15 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Ejemplo 166A

20 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-nitro-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 162b (300 mg, 0,6197 mmol) y [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (62 mg, 0,6197 mmol) en tolueno (10 ml) se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162c para producir el compuesto del título (340 mg, rendimiento del 100%).

25 Ejemplo 166B

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 166A (340 mg, 0,6197 mmol) se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 9E para producir el compuesto del título (231 mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,94 (s, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 7,14-7,35 (m, 4 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

35 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-isotiazol-5-il)-benzamida

Ejemplo 167A

40 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(3-metil-isotiazol-5-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 19C (290 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se trató con clorhidrato de 5-amino-3-metilisotiazol (90,5 mg, 0,6008 mmol) y diisopropiletilamina (0,238 ml, 1,365 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (202 mg, 61%).

Ejemplo 167B

50 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido (4-[2-amino-4-(3-metil-isotiazol-5-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

El producto del Ejemplo 167A (200 mg, 0,328 mmol), cloruro de amonio (115 mg, 2,152 mmol) y polvo de hierro (113 mg, 2,021 mmol) en una mezcla de agua (2 ml), etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el producto en forma de un sólido de color dorado (114 mg, 60%).

Ejemplo 167C

65 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-isotiazol-5-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 8E (42 mg, 0,1939 mmol) y el producto del Ejemplo 167B (112,2 mg, 0,1939

mmol) en ácido acético (4 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/cloruro de metileno seguido de metanol al 4%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 82%).

Ejemplo 167D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-isotiazol-5-il)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 167C (117 mg, 0,156 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (13,1 mg, 0,312 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml), se ajustó el pH acuoso a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (58,5 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,33 (s, 3 H) 3,14-3,30 (m, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1H) 6,91 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 528 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 526 (M-H)⁻.

Ejemplo 168

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 168a

1-(1-Bromo-etil)-4-fluoro-benceno

A una solución de 1-(3-bromo-fenil)-etanol (7,0 g, 34,0 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de fósforo (77 g, 34,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en hielo/agua. La fase acuosa se hizo básica con bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título (7,8 g, 80%).

Ejemplo 168b

4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-1-cloro-2-nitro-benceno

Al Ejemplo 168a (7,8 g, 30 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 4-cloro-3-nitro-fenol (5,14 g, 30,0 mmol) y K₂CO₃ (8,18 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x), y las fases combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (90:10 de hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,0 g, 66%).

Ejemplo 168c

4-{4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-nitro-fenilsulfanil}fenol

Al Ejemplo 168b (5,0 g, 14,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 4-mercaptofenol (1,7 g, 14,0 mmol) y K₂CO₃ (3,8 g, 28 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x), y las fases combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (75:15:5 de hexanos/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (5,2 g, 83%).

Ejemplo 168d

4-{2-Amino-4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil}-fenol

El producto del Ejemplo 168c (5,4 g, 12,2 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se ha descrito en el Ejemplo 9E para dar el compuesto del título (3,6 g, 76%).

Ejemplo 168e

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 29A (125 mg, 0,72 mmol) se hizo reaccionar con el Ejemplo 168d (298 mg, 0,72 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 minutos dando el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma del ácido trifluoroacético (120 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,54 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 5,52 (c, J = 6,25 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 7,07-7,12 (m, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 7,32 (t, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,39-7,49 (m, 2 H) 7,61 (s, 2 H) 8,57 (s, 1H) 8,80 (s, 1 H) 9,06 (s, 1H) 9,65 (s, 1 H); MS (ESI -) m/z 545 (M-H)⁻.

Ejemplo 169

- 10 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-[4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

15 El producto del Ejemplo 174A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 174A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,13-3,28 (m, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,79 (dt, J = 8,73, 3,13 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,20 (dd, J = 8,82, 3,68 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H).

Ejemplo 170

- 25 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

30 El producto del Ejemplo 175A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 175A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: -1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,08-3,29 (m, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,51-7,70 (m, 3 H) 7,92 (d, J = 9,56 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,23 (dd, J = 9,01, 2,02 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 11,26 (s, 1 H).

- 35 Ejemplo 171

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

40 El producto del Ejemplo 173A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 173A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,14-3,29 (m, J = 9,19 Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,53-7,78 (m, J = 8,09, 2,21 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,20 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

Ejemplo 172

- 50 4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometilfenil)-benzamida

Ejemplo 172a

Cloruro de 4-fluoro-3-nitro-benzoílo

55 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico (1,00 g, 5,40 mmol) disuelto en dicloroetano (25 ml), al que se le añadió SOCl₂ (6,427 g, 54,02 mmol). Esta mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h, momento en el que el disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación (1,10 g, 100%).

Ejemplo 172b

4-Fluoro-3-nitro-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida

65 El compuesto del título se preparó disolviendo 4-trifluorometil-fenilamina (475 mg, 2,95 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió base de Hunig (762 mg, 5,86 mmol) y después se añadió gota a

gota una solución del producto del Ejemplo 172a (600 mg, 2,95 mmol) en THF (10 ml) durante 5 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y el compuesto del título se recogió por filtración (900 mg, 93%).

5 Ejemplo 172c

Éster terc-butílico del ácido (4-[2-nitro-4-(4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil)-carbámico

10 El producto del Ejemplo 172b (215 mg, 0,655 mmol) se disolvió en DMSO (30 ml), al que se le añadieron KOH (75 mg, 1,31 mmol) y éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico (137 mg, 0,655 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el compuesto del título se recogió por filtración (240 mg, 78%).

Ejemplo 172d

15

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 172c se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para dar el compuesto del título (204 mg, 90%).

20

Ejemplo 172e

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

25

El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y el producto del Ejemplo 172d (204 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. El disolvente se retiró en una corriente de N₂ y el aceite en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

30 Ejemplo 172f

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometilfenil)-benzamida

35 El producto del Ejemplo 172e se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (85 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,75 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 7,21 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,29-7,35 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,25 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 8,56 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 9,37 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,98 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 559 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 557 (M+TFA-H)⁻.

40

Ejemplo 173

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

45 Ejemplo 173A

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

50 Una mezcla de 2-amino-5-metilpiridina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 162e usando el procedimiento del Ejemplo 10A para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitrofenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar de acuerdo con las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 100C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 173B

55

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil)-carbámico

60 El producto del Ejemplo 173A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 173A para proporcionar el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 173C

65

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 173B en tetrahidrofurano y agua (1:1) se le añadió NaOH 1 M (5 equiv.). La solución se calentó a 60 °C durante 40 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,14-3,29 (m, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,87 (dd, J = 8,27, 1,29 Hz, 1 H) 7,97-8,11 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,50-8,61 (m, 1 H) 8,89, (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H).

10 Ejemplo 174

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 174A

15

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una mezcla de 2-amino-5-fluoropiridina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 162e usando el procedimiento del Ejemplo 10A para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-Fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitrofenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar de acuerdo con las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 100C para proporcionar el producto del título.

20

Ejemplo 174B

25 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 174A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 174A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 55%).

30

Ejemplo 174C

35 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 174B en tetrahidrofurano y agua (1:1) se le añadió NaOH 1 M (5 equiv.). La solución se calentó a 60 °C durante 40 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,15-3,29 (m, J = 6,89, 6,89, 6,89, 6,89 Hz, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,79 (dt, J = 8,64, 2,94 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J = 9,19, 4,04 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H).

40

45

Ejemplo 175

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-benzamida

50

Ejemplo 175A

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una mezcla de 2-amino-5-trifluorometilpiridina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 162e usando el procedimiento del Ejemplo 10A para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {4-[2-nitro-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar de acuerdo con las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 100C para proporcionar el producto del título.

55

60 Ejemplo 175B

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

65 El producto del Ejemplo 175A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 175A para proporcionar el

producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 175C

5

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 175B en tetrahidrofurano y agua (1:1) se le añadió NaOH 1 M (5 equiv.). La solución se calentó a 60 °C durante 40 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,15-3,29 (m, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,23 (dd, J = 8,82, 1,47 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H) 11,20 (s, 1 H).

15

Ejemplo 176

20

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metoxifenil)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 174 sustituyendo en el Ejemplo 174a 2-amino-5-fluoropiridina por 4-metoxianilina.

Ejemplo 177

25

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-ciclohexil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 177A

30

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-ciclohexilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

35

El producto del Ejemplo 162b (50 mg, 0,0824 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con ciclohexilamina (8,2 mg, 0,0824 mmol), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (49,3 mg, 0,1648 mmol) y trietilamina (0,034 ml, 0,2472 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (45 mg, 79%).

40

Ejemplo 177B

45

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-ciclohexil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50

Una solución del producto del Ejemplo 177A (43 mg, 0,0625 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (6,2 mg, 0,156 mmol) en agua (1 ml) y se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). El pH acuoso se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,00-1,37 (m, 5 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,50-1,65 (m, 1 H) 1,65- 1,89 (m, 4 H) 3,15 -3,31 (m, 1 H) 3,64-3,81 (m, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,59-7,71 (m, 2 H) 7,82 (d, J = 1,84 H, 1 H) 8,13 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,11 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 513(M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 511 (M-H)⁻.

55

Ejemplo 178

60

4-(4-Amino-3-fluoro-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

65

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento Troc del Ejemplo 100A-C sustituyendo 4-aminofenol por 4-amino-3-fluorofenol. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 3% en diclorometano) para dar el compuesto del título (0,11 g, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 6,45-6,86 (m, 3 H), 6,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,88 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1 H),

8,61 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 587 (M+H)⁺

Ejemplo 179

5 [4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

Ejemplo 179A

10 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 162b (75 mg, 0,1236 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con cis-2,6-dimetilmorfolina (16,1 mg, 0,1359 mmol), 3-(dietoxi-fosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (74 mg, 0,2472 mmol) y trietilamina (0,052 ml, 0,3707 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (58 mg, 67%).

20

Ejemplo 179B

[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

25 Una solución del producto del Ejemplo 179A (56 mg, 0,0795 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (8 mg, 0,1988 mmol) en agua (1 ml) y se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). El pH acuoso se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg, 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ ppm: 0,91-1,25 (m, 6 H) 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,70-2,97 (m, 1 H) 3,25-3,40 (m, 1 H) 3,45-3,64 (m, 4 H) 4,20-4,52 (m, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 7,29 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,45 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,07 (d, J = 8,82 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 529 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 527 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 180

40 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 181A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 181A para proporcionar el producto en bruto que se purificó cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 4,97 (s, 2 H) 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,55-7,71 (m, J = 11,40, 8,46 Hz, 3 H) 7,96 (dd, J = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 8,15 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 12,89 (s, 1 H).

45

50 Ejemplo 181

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 181A

55

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

60

Una mezcla de 5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 162e usando el procedimiento del Ejemplo 10A para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se hizo reaccionar de acuerdo con las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 100C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 181B

65

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-

ilamino)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

El producto del Ejemplo 181A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E usando el procedimiento del Ejemplo 100D sustituyendo el producto del Ejemplo 100C por el producto del Ejemplo 181A para proporcionar el producto en bruto que se purificó cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 50%).

Ejemplo 181C

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 181B en tetrahidrofurano y agua (1:1) se le añadió NaOH 1 M (5 equiv.). La solución se calentó a 60 °C durante 40 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,41 (s, 9 H), 3,16-3,30 (m, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 12,85 (s, 1 H).

Ejemplo 182

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fenilcarbamoil-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

Al producto del Ejemplo 162a (60 mg, 0,1 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (19 mg, 0,1 mmol), 1-Hidroxibenzotriazol hidrato (13,5 mg, 0,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,1 mmol) en 3 ml de DMF anhidra se le añadió fenetilamina (36 mg, 0,3 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo en acetato de etilo. El acetato de etilo se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,82 (t, J = 7,35 Hz, 2 H) 3,15-3,28 (m, 1 H) 3,41-3,53 (m, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,15-7,33 (m, 6 H) 7,38 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 15,81, 8,82 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,58 (s, 2 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

Ejemplo 183

3-Dimetilamino-2-hidroxi-propil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 3-dimetilamino-propano-1,2-diol (59 µl, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (42 mg, 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,80 (d, J = 4,41 Hz, 3 H) 2,84 (d, J = 4,41 Hz, 3 H) 3,15 (m, 2 H) 3,28 (m, 1 H) 4,10 (m, 3 H) 7,08 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,54 (m, 4 H) 7,72 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,89 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 730 732 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

3-Amino-propil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

El producto del Ejemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), éster terc-butílico del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico (85 µl, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió carbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Al residuo se le añadió diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (56 mg, 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,90 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 3,27 (m, 1 H) 4,16 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,52 (m, 4 H) 7,77 (m, 7 H) 7,98 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 686 688 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

5 Ejemplo 185A

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-cloro-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 El producto del Ejemplo 162b (300 mg, 0,6197 mmol) y 4-cloro-2,6-dimetilfenilamina (119 mg, 0,6197 mmol) se combinaron en tolueno (10 ml) y se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162c para dar el compuesto del título que se usó sin manipulación adicional.

Ejemplo 185B

15 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-cloro-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto en el Ejemplo 185A se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para producir el compuesto del título (253 mg, rendimiento del 71% en las etapas 640A y 640B) en forma de un sólido de color blanquecino.

20

Ejemplo 185C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-cloro-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

25

El producto del Ejemplo 8E (67 mg, 0,3097 mmol) y el Ejemplo 185B (166 mg, 0,3097 mmol) se combinaron en ácido acético (10 ml) y se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162e para producir el compuesto del título (126 mg, rendimiento del 55%).

30 Ejemplo 185D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35 El producto en el Ejemplo 185C (126 mg, 0,309 mmol) se desprotegió con NaOH siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 162f para producir el compuesto del título (119 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,15 (s, 6 H) 3,09-3,32 (m, 1 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,18-7,34 (m, 3 H) 7,57-7,76 (m, 1 H) 7,84 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,51-8,75 (m, 1 H) 8,91 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 570 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 186

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

45 Ejemplo 186A

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

50 Una solución de Ejemplo 162b (300 mg, 0,6197 mmol) y 5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (71 mg, 0,6197 mmol) en tolueno (10 ml) se hizo reaccionar como en el Ejemplo 162c para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

Ejemplo 186B

55 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto en el Ejemplo 186A (0,6197 mmol) se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para producir el compuesto del título (254 mg, 77%) en forma de un sólido.

60 Ejemplo 186C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

65 El producto del Ejemplo 8E (67 mg, 0,3097 mmol) y el Ejemplo 186B (150 mg, 0,2815 mmol) se combinaron en ácido acético (5 ml) y se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162e para producir el compuesto del título (134 mg,

68%).

Ejemplo 187

5 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

Ejemplo 187A

10 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 8E (68 mg, 0,3180 mmol) y el Ejemplo 166B (150 mg, 0,2891 mmol) se combinaron en ácido acético (10 ml) y se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162e para producir el compuesto del título (52 mg, 26%).

15 Ejemplo 187B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

20 El producto en el Ejemplo 187A (52 mg, 0,0750 mmol) se desprotegió con NaOH siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 162f para producir el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,17-3,30 (m, 1 H) 5,66 (s, 1 H) 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 8,08-8,20 (m, 1 H) 8,48-8,69 (m, 1 H) 8,80-9,01 (m, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 10,05-10,30 (m, 1 H) 12,92 -13,12 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 188

30 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

35 El producto del Ejemplo 8E (68 mg, 0,3180 mmol) y el Ejemplo 166B (150 mg, 0,2891 mmol) se combinaron en ácido acético (10 ml) y se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162e para producir el compuesto del título (52 mg, 26%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,09-3,29 (m, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,55-7,77 (m, 3 H) 7,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 12,88-13,25 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 691 (M+H)⁺.

Ejemplo 189

40 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

45 El producto del Ejemplo 8E (67 mg, 0,3097 mmol) y el Ejemplo 186B (150 mg, 0,2815 mmol) se combinaron en ácido acético (5 ml) y se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 162e para producir el compuesto del título (134 mg, 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 3,15-3,29 (m, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 6,88-7,10 (m, 1 H) 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,88-8,05 (m, 1 H) 8,10-8,23 (m, 1 H) 8,52-8,64 (m, 1 H) 8,79-8,93 (m, 1 H) 10,15 10,29 (m, 1 H) 10,41 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 705, 703 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

50 N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento Troc de los Ejemplos 100A-C y se hizo reaccionar con la metil amidina del Ejemplo 9B sustituyendo cloruro de 4-bromobenzoílo por cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo. El producto en bruto se purificó por trituración en 1:1 de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,12 g, 69%) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,68 (s, 3 H), 5,47 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,48-7,68 (m, 2 H), 7,78 (t, J = 7,54 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 8,21-8,37 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento Troc del Ejemplo 100 A-C y se hizo reaccionar con la metil amidina del Ejemplo 9B sustituyendo cloruro de 4-bromobenzoílo por cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo. El

producto en bruto se purificó por trituración en 1:1 de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,15 g, 79%) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,15-3,28 (m, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,56-7,67 (m, 2 H), 7,78 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,22-8,32 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 575 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

4-(4-Amino-2-cloro-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento Troc del Ejemplo 100 A-C y se hizo reaccionar con la metil amidina del Ejemplo 9B sustituyendo 4-aminofenol por 4-amino-2-clorofenol. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 3% en diclorometano) para dar el compuesto del título (0,09 g, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,55 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,85 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 603 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

3-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 193a

3-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 3-fluoro benzoílo para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 57%).

Ejemplo 193b

3-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (60,6 mg, 0,28 mmol), y el producto del Ejemplo 193a (99 mg, 0,28 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 24%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36, (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,17-3,34 (m, 1 H) 6,69 (t, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,08-7,26 (m, 3 H) 7,39-7,51 (m, 1 H) 7,54-7,69 (m, 2 H) 7,70-7,91 (m, 3 H) 8,01 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 11,35 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 524 (M-H)⁻.

Ejemplo 194

3-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 194a

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-bromo-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 3-bromo benzoílo (0,34 g, 65%).

Ejemplo 194b

3-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (54,4 mg, 0,25 mmol), y el producto del Ejemplo 194a (100 mg, 0,25 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (32 mg, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,25 -1,40 (m, 6 H) 3,23-3,35 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,09-7,25 (m, 3 H) 7,41-7,59 (m, 1 H) 7,56-7,69 (m, 1 H) 7,73-7,87 (m, 2 H) 7,88-8,06 (m, 2 H) 8,08-8,17 (m, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,49 -10,60 (m, 1 H) 11,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 586 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 584 (M-H)⁻.

Ejemplo 195

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

5 Ejemplo 195a

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 4-trifluoro benzoílo para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 53%).

Ejemplo 195b

15 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenil]-4-trifluorometil-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (45 mg, 0,208 mmol), y el producto del Ejemplo 195a (84,1 mg, 0,208 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título (39 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,41 (m, 6 H) 3,23 (dd, 1=12,50, 5,88 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,53-7,66 (m, 2 H) 7,84-8,01 (m, 3 H) 8,14 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 576 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 574 (M-H)⁻.

Ejemplo 196

30 4-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 196a

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-bromo-benzamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 4-bromo benzoílo para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 56%).

Ejemplo 196b

40 4-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (41 mg, 0,187 mmol), y el producto del Ejemplo 196a (77,8 mg, 0,187 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título. (56 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,38 (m, 6 H) 3,26 (s, 1 H) 6,74 (t, J = 8,27 Hz, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,75 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 3 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 588 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 586 (M-H)⁻.

Ejemplo 197

55 4-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 197a

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-fluoro-benzamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 4-fluoro benzoílo para dar el compuesto del título (0,43 g, 59%).

65 Ejemplo 197b

4-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (79 mg, 0,367 mmol), y el producto del Ejemplo 197a (130 mg, 0,367 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título (69 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (t, J = 7,54 Hz, 6 H) 3,16-3,30 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,37 (t, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,89-8,09 (m, 3 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,73 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 524 (M-H)⁻.

Ejemplo 198

3-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 198a

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-cloro-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 3-cloro benzoílo para dar el compuesto del título (0,49 g, 45%).

Ejemplo 198b

3-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (65 mg, 0,302 mmol), y el producto del Ejemplo 198a (112 mg, 0,302 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título (45 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28-1,38 (m, 6 H) 3,16-3,28 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,52-7,75 (m, 4 H) 7,85-8,07 (m, 3 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 542 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 540 (M-H)⁻.

Ejemplo 199

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 199A

4-Cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-nitrobenzamida

Una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo (1,00 g, 4,99 mmol) en cloruro de metileno seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-amino-5-cloropiridina (643 mg, 4,99 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con acetato de etilo al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro (660 mg, 42%).

Ejemplo 199B

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 199A (300 mg, 0,9612 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con N-Boc-4-hidroxianilina (201 mg, 0,9612 mmol) y carbonato potásico (266 mg, 1,922 mmol) a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La trituración con acetato de etilo al 5% dio el compuesto del título (284 mg, 61%).

Ejemplo 199C

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

- 5 Una suspensión del producto del Ejemplo 199B (282 mg, 0,5816 mmol), polvo de hierro (200 mg, 3,577 mmol) y cloruro de amonio (204 mg, 3,809 mmol) en etanol (8 ml) y agua (4 ml) se calentó a 80 °C durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (250 mg, 94%).

10

Ejemplo 199D

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

15

- Una solución del producto del Ejemplo 8E (118 mg, 0,5452 mmol) y el producto del Ejemplo 199C (248 mg, 0,5452 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío durante una noche y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH al 2%/cloruro de metileno para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (164 mg, 48%).

20

Ejemplo 199E

- 25 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 199D (162,2 g, 0,2591 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria y el aceite residual se recogió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (104 mg, 76%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,09-3,30 (m, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 8,83 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,94-7,98 (m, 2 H) 8,20-8,27 (m, 2 H) 8,43 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 526/528 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 200

- 40 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 10A-C. Después, el producto se acopló con el producto del Ejemplo 8E. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 3,12-3,29 (m, 1 H) 6,94 (d, J = 8,45 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,43 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,89 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 669/671 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 201

- 50 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-benzamida

Ejemplo 201A

9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

55

- Una solución del producto del Ejemplo 19C (290 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se trató con 5-amino-2-metoxipiridina (78,5 mg, 0,601 mmol) y diisopropiletilamina (0,143 ml, 0,819 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con metanol al 3%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro (202 mg, 60%).

60

Ejemplo 201B

- 65 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(6-metoxi-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 201A (200 mg, 0,3233 mmol), cloruro de amonio (113 mg, 2,118 mmol) y polvo de hierro (111 mg, 1,988 mmol) en una mezcla de agua (3 ml), etanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color beige claro (175 mg, 92%).

Ejemplo 201C

10 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(6-metoxi-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 8E (64 mg, 0,2934 mmol) y el producto del Ejemplo 201B (173 mg, 0,294 mmol) en ácido acético (4 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 4%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (123 mg, 55%).

Ejemplo 201D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 201C (121,8 mg, 0,1603 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (13,5 mg, 0,3206 mmol) en agua (1,5 ml) a temperatura ambiente, después se calentó a 70 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y agua (30 ml), se ajustó el pH acuoso a 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 6%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (66 mg, 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,05-3,39 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 5,59 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J = 7,35, 1,84 Hz 1 H) 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,57-7,69 (m, 1 H) 7,73-7,85 (m, 1 H) 7,89-7,99 (m, 1 H) 8,01 (dd, J = 9,01, 2,76 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,52-8,66 (m, 1 H) 8,83-8,98 (m, 1 H) 10,16 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺, 560 (M+Na)⁺, (ESI⁻) m/z 536 (M-H)⁻.

Ejemplo 202

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 202A

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-cloro-3 nitro benzamida

Una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo (1,539 g, 7,694 mmol) en piridina anhidra (40 ml) se trató con monobromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (2,00 g, 7,694 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el aceite se secó a alto vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con acetato de etilo al 6%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color rosáceo-pardo (1,92 g, 69%).

Ejemplo 202B

55 N (5-Bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 202A (300 mg, 0,8274 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) se trató con 4-mercaptofenol (104,4 mg, 0,8274 mmol) y carbonato de cesio (539 mg, 1,655 mmol) a temperatura ambiente y después se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en agua (50 ml) y el pH se ajustó a 3 con HCl acuoso 1 N. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y el extracto orgánico se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar el producto en forma de un sólido de color dorado-pardo (416 mg, 111%).

65

Ejemplo 202C

3-Amino-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzamida

- 5 Una suspensión del producto del Ejemplo 202B (414 mg, 0,9153 mmol) y polvo de hierro (204,5 mg, 3,66 mmol) en ácido acético (7 ml) y etanol (7 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). El pH acuoso se ajustó a 5 con carbonato sódico sólido, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (315 mg, 90%).

Ejemplo 202D

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 15 Una solución del producto del Ejemplo 8E (92 mg, 0,4262 mmol) y el producto del Ejemplo 202C (180 mg, 0,4262 mmol) en ácido acético (4 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (151 mg, 60%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,14-3,32 (m, 1 H) 6,82-6,93 (m, 3 H) 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,60-7,70 (m, 2 H) 7,93 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 12,87 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 593/595 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromobenzamida

- 30 El producto del Ejemplo 13A se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento Troc del Ejemplo 100b, cuyo producto se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (81 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,32 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,06 (m, 3 H) 7,60 (dd, J = 8,64, 2,21 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,90 (m, 3 H) 8,00 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 11,77 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 585 587 (M+H)⁺.

Ejemplo 204

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromobenzamida

- 40 El producto del Ejemplo 66 se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento Troc que se ha descrito en el Ejemplo 100b, cuyo producto se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E sustituyendo cloruro de 4-bromobenzoílo por cloruro de 3-bromobenzoílo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (57 mg, 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,30 (m, 1 H) 6,57 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,08 (m, 3 H) 7,51 (m, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,64, 2,21 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,12 (m, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H) 11,76 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 585 587 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromobenzamida

- 50 El producto del Ejemplo 13 se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento Troc que se ha descrito en el Ejemplo 100, cuyo producto se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B. El producto en bruto se purificó por trituración en 1:1 de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (86 mg, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 5,45 (s, 2 H) 6,55 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,56 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,90 (m, 3 H) 8,56 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 557 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromobenzamida

- 65 El producto del Ejemplo 66 se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento Troc que se ha descrito en el Ejemplo 100, cuyo producto se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B sustituyendo cloruro de 4-bromobenzoílo por cloruro de 3-bromobenzoílo. El producto en bruto se purificó por trituración en 1:1 de acetato de etilo/hexano para

dar el compuesto del título (71 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 5,45 (s, 2 H) 6,55 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,53 (m, 3 H) 7,80 (m, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,13 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 557 559 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 207

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 207A

10

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto en el Ejemplo 162b (300 mg, 0,6197 mmol) y 4-Bromo-2,6-dimetil-fenilamina (123 mg, 0,6197 mmol) se calentó en tolueno (10 ml) como en el Ejemplo 162c para producir el compuesto del título que se usó sin manipulación adicional.

15

Ejemplo 207B

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]fenil}-carbámico

20

El producto del Ejemplo 207A (0,6197 mmol) se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para producir el compuesto del título (239 mg, rendimiento del 62%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 207C

25

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 8E (62 mg, 0,2881 mmol) y el Ejemplo 207B (178 mg, 0,2881 mmol) se combinaron en ácido acético (10 ml) y se hicieron reaccionar como en 614E para producir el compuesto del título (146 mg, rendimiento del 65%) en forma de un sólido de color claro.

30

Ejemplo 207D

35

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 207C (120 mg, 0,1521 mmol) se hizo reaccionar con NaOH como en el Ejemplo 162f para dar el compuesto del título (65 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,15 (s, 6 H) 3,09-3,32 (m, 1 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,18-7,34 (m, 3 H) 7,57-7,76 (m, 1 H) 7,84 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,51-8,75 (m, 1 H) 8,91 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 613, 615 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 208

45

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-N-isopropil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 208A

50

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-{4-[(4-bromo-fenil)-isopropil-carbamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

Una solución del producto en el Ejemplo 162b (311 mg, 0,6428 mmol) y (4-bromofenil)-isopropil-amina (137 mg, 0,6428 mmol) se calentó en tolueno (10 ml) como en el Ejemplo 162c para producir el compuesto del título que se usó sin manipulación adicional.

55 Ejemplo 208B

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (4-{2-amino-4-[(4-bromo-fenil)-isopropil-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

El producto del Ejemplo 208A (0,6428 mmol) se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para producir el compuesto del título (218 mg, rendimiento del 53%) en forma de un sólido de color blanquecino.

60

Ejemplo 208C

65

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-[(4-bromo-fenil)-isopropil-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 8E (53 mg, 0,2469 mmol) y el Ejemplo 208B (156 mg, 0,2881 mmol) se combinaron en ácido acético (10 ml) y se hicieron reaccionar como en 614E para producir el compuesto del título (68 mg, rendimiento del 34%) en forma de un sólido de color claro.

5 Ejemplo 208D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-N-isopropil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

10 El producto del Ejemplo 208C (68 mg, 0,0847 mmol) se hizo reaccionar con NaOH como en el Ejemplo 162f para dar el compuesto del título (65 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,07 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,33 (dd, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,10-3,29 (m, 1 H) 4,70-4,92 (m, 1 H) 5,55 (s, 1 H) 6,59 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,50-6,57 (m, 1 H) 6,99-7,05 (m, 1 H) 7,08 (dd, J = 16,73, 8,64 Hz, 4 H) 7,16-7,24 (m, 1 H) 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,80-10,05 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 629 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 209

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

20 El compuesto se preparó siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 100A, 100B y 100C para dar el compuesto del título.

Ejemplo 210

25 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

30 Una mezcla del producto del Ejemplo 162a (60 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con metilbencilamina (36 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 182 para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,45 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,15-3,28 (m, 1 H) 4,95 (s, 2 H) 5,08-5,25 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 7,26-7,41 (m, 6 H) 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,82 (dd, J = 8,46, 3,68 Hz, 2 H) 10,20 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

35 Ejemplo 211

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-[1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

40 Una mezcla del producto del Ejemplo 162a (60 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con metil-4-bromo-bencilamina (60 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 182 para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,44 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,16-3,27 (m, 1 H) 4,95 (s, 2 H) 5,06-5,17 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,22-7,41 (m, 4 H) 7,45-7,58 (m, 3 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 8,64, 1,29 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

Ejemplo 212

50 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento Boc de los Ejemplos 10A-C después del acoplamiento con el producto del Ejemplo 8E. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,18 g, 53%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,14-3,37 (m, 1 H) 6,92 (s, 4 H) 7,03 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1 H) 7,81 (t, J = 8,64 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,23-8,33 (m, 2 H) 8,83 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H) 11,32 (s, 1 H); MS (ESI)⁺ m/z 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

60 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometilbenzamida

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento Boc de los Ejemplos 10A-C usando 3-trifluorometilanilina en lugar de 4-bromoanilina en la primera etapa después de que el producto se acoplara con el producto del Ejemplo 9B. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,191 g, 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,72 (s, 3

H), 6,90 (s, 4 H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,99 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,23 -8,33 (m, 2 H), 8,83 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,64 (s, 1 H), 11,26-11,34 (m, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 531 (M+H)⁺

5 Ejemplo 214

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida

Ejemplo 214a

10

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 3-trifluorometoxi benzoílo para dar el compuesto del título (0,35 g, 41%).

15

Ejemplo 214b

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida

20

Una solución del producto del Ejemplo 8E (64 mg, 0,294 mmol), y el producto del Ejemplo 214a (124 mg, 0,294 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título (28 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,14-3,29 (m, 1 H) 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,56-7,70 (m, 4 H) 7,62-7,73 (m, 2 H) 7,83-8,00 (m, 1 H) 8,01 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 592 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 590 (M-H)⁻.

25

30

Ejemplo 215

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromobenzamida

35

El compuesto del título se obtuvo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 252 sustituyendo *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida con 4-bromo-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida en el Ejemplo 252a. El producto en bruto desprotegido final se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título (126 mg, 32%) en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,3,3 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1 H) 6,92 (m, 4 H) 7,02 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H) 11,32 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 569, 571 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 216

45

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenil]-3-bromobenzamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 252 sustituyendo *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida con 3-bromo-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida en el Ejemplo 252a. El producto en bruto desprotegido final se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (90 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33, (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1 H) 6,90 (m, 4 H) 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,52 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H) 11,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 569 571 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 217

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromobenzamida

60

El compuesto del título se obtuvo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 252 sustituyendo *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida por 4-bromo-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida en el Ejemplo 252a y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B en el Ejemplo 252c. El producto en bruto desprotegido final se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (137 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 6,94 (m, 4 H) 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,78 (m, 3 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,84 (m, 2 H) 10,32 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 541 543 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 218

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromobenzamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 252 sustituyendo *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida por 3-bromo-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida en el Ejemplo 252a y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B en el Ejemplo 252c. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (103 mg, 27%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,73 (s, 3 H) 6,96 (m, 4 H) 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,52 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,82 (m, 1 H) 7,96 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,82 (m, 2 H) 10,54 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 541 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 219

- 15 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-*N*-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 9B (0,942 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió lentamente gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (3,0 ml de una solución 2,0 M en tolueno/hexano/heptano, 6,0 mmol, 1,2 equiv.). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,42 g, 10,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h más a -78 °C, tiempo durante el cual todos los sólidos se disolvieron. Después, el matraz de reacción se retiró del baño de refrigeración y se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 3/2 de hexano:acetato de etilo para proporcionar *N*'-(3-Ciano-6-etilpiridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina (0,87 g, rendimiento del 86%) que se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17E sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por *N*'-(3-Ciano-6-etilpiridin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidina.

- 30 Ejemplo 220

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 35 Ejemplo 220a

N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)benzamida

- 40 A una solución de 4-fluoro-3-nitroanilina (2,00 g, 12,8 mmol) y Et₃N (1,98 ml, 14,1 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de benzoílo (1,58 ml, 13,5 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se suspendió en H₂O (100 ml), se ajustó a pH 2 y después se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O, NaHCO₃ al 10% y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó lavándolo con *i*-Pr₂O para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color pardo pálido (2,70 g, 81%).

- 45 Ejemplo 220b

N-[4-(4-Hidroxifenilsulfanil)-3-nitrofenil]benzamida

- 50 Una mezcla del producto del Ejemplo 220a (0,50 g, 1,9 mmol), 4-mercaptofenol (0,28 g, 2,0 mmol) y K₂CO₃ (0,32 g, 2,3 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 90 °C durante 1 hora y después se vertió en H₂O (100 ml) en agitación. El cristal oleoso resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O (3 veces) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título en bruto, que se purificó lavándolo con *i*-Pr₂O para dar el producto deseado en forma de cristales de color amarillo (0,68 g, 96%).

- 55 Ejemplo 220c

N-[3-Amino-4-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]benzamida

- 60 Una suspensión del producto del Ejemplo 220b (0,67 g, 1,8 mmol) y polvo de Fe (0,31 g, 5,5 mmol) en una mezcla de EtOH (6,7 ml) y HOAc (6,7 ml) se calentó gradualmente a 80 °C y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ al 10% y después se filtró (a través de celite). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título en bruto, que se purificó lavándolo con *i*-Pr₂O para dar el compuesto deseado en forma de cristales de color pardo pálido (0,53 g, 86%).

65

Ejemplo 220d

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 8E (75 mg, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 220c (117 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de ácido acético glacial durante 5 min. Se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se retiró al vacío dando el producto en bruto que se purificó por trituración con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido (70 mg, 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 508 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 506 (M-H)⁻.

Ejemplo 221

- 15 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico

Ejemplo 221a

(4-Fluoro-3-nitrofenil)amida del ácido pirazin-2-carboxílico

- 20 A una solución de ácido pirazina-2-carboxílico (2,00 g, 16,1 mmol) y Et₃N (2,50 ml, 17,7 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1,74 ml, 17,7 mmol) a 5 °C y la mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 4-fluoro-3-nitroanilina (2,80 g, 17,7 mmol) a 5 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó. El residuo se suspendió en una mezcla de H₂O (100 ml) y i-Pr₂O (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El cristal resultante se recogió por filtración y se lavó con H₂O e i-Pr₂O para dar el producto deseado en forma de cristales de color pardo pálido (2,91 g, 69%).

Ejemplo 221b

- 30 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitrofenil]amida del ácido pirazin-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 221a se obtuvo siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 220 para proporcionar los compuestos del título en forma de cristales de color amarillo (83%).

Ejemplo 221c

[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)fenil]amida del ácido pirazin-2-carboxílico

- 40 El producto del Ejemplo 221b se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 220c proporcionando el compuesto del título en forma de cristales de color pardo pálido (65%).

Ejemplo 221d

- 45 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico

- 50 El producto del Ejemplo 8E (75 mg, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 221c (117 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de ácido acético glacial durante 6 min. Se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se retiró al vacío dando el producto en bruto que se purificó por trituración con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido (83 mg, 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1 H), 8,82 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,89 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 508 (M-H)⁻.

Ejemplo 222

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

Ejemplo 222a

(4-Fluoro-3-nitrofenil)amida del ácido piridin-2-carboxílico

- 65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 221 sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico por ácido piridin-2-carboxílico proporcionando el compuesto del título en forma de cristales de color pardo pálido (88%).

Ejemplo 222b

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitrofenil]amida del ácido piridin-2-carboxílico

- 5 El producto del Ejemplo 222a se obtuvo siendo el procedimiento del Ejemplo 220 para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (95%).

Ejemplo 222c

- 10 [3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)fenil]amida del ácido piridin-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 222b se usó para preparar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo pálido (84%).

- 15 Ejemplo 222d

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

- 20 El producto del Ejemplo 8E (75 mg, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 222c (117 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de ácido acético glacial durante 5 min. Se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se retiró al vacío dando el producto en bruto que se purificó por trituración con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido (110 mg, 60%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,12-8,18 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,73 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,79 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 509 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 507 (M-H).
- 25

Ejemplo 223

- 30 4-[4-(2-Amino-acetilamino)-fenoxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 223A

- 35 Éster terc-butílico del ácido ({4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenilcarbamoil}-metil)-carbámico

- 40 Una solución del producto del Ejemplo 100 (50 mg, 0,0878 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se trató con N-(terc-butoxicarbonil)glicina (18,5 mg, 0,1054 mmol) y N,N'-diclohexilcarbodiimida (21,7 mg, 0,1054 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 7%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (49,5 mg, 78%).

Ejemplo 223B

- 45 4-[4-(2-Amino-acetilamino)-fenoxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 50 El producto del Ejemplo 223A (48,5 mg, 0,668 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) en cloruro de metileno (1 ml) a temperatura ambiente durante 40 minutos. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria, el aceite residual se recogió en acetato de etilo (60 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC con AA proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,12-3,28 (m, 1 H) 3,25 (s, 2 H) 6,98 (d, J = 8,83 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,89 (dd, J = 8,82, 1,10 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,71-8,83 (m, 1 H) 10,35 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 626/628 (M+H)⁺.
- 55

Ejemplo 224

- 60 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 224A

Ácido 5-fluoro-nicotínico

- 65 Una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridinacarboxílico (3,00 g, 0,0143 mol), acetato sódico anhidro (3,516 g, 0,0429 mol) y paladio al 10% sobre carbono (0,300 g) en metanol (50 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de presión de

hidrógeno (globo) durante 18 horas. La reacción se filtró al vacío a través de una membrana 0,45 μ de PTFE y el catalizador se lavó a fondo con metanol (25 ml). El filtrado se concentró por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml), el pH acuoso se ajustó a 3 con ácido clorhídrico acuoso 6 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,293 g, 64%).

Ejemplo 224B

10 Éster bencílico del ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-carbámico

El producto del Ejemplo 224A (1,00 g, 7,087 mmol) y N-metilmorfolina (0,86 ml, 7,796 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota difenil fosforil azida (1,68 ml, 7,796 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después, la reacción se calentó lentamente a 75 °C durante un periodo de 20 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Se añadieron alcohol bencílico (1,10 ml, 10,63 mmol) y cloruro cuproso (20 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (718 mg, 41%).

Ejemplo 224C

25 5-Fluoro-piridin-3-ilamina

Una solución del producto del Ejemplo 224B (716 mg, 2,908 mmol) en metanol (17 ml) se desgasificó por una secuencia de purga al vacío/nitrógeno (repetida tres veces), se trató con paladio al 10% sobre carbono (72 mg) y formiato amónico (917 mg, 14,54 mmol), y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se filtró al vacío a través de un lecho de 50 ml de gel de sílice (malla 230-400) en un embudo de vidrio sinterizado, lavándolo con acetato de etilo (75 ml). La concentración del filtrado por evaporación rotatoria al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (283 mg, 87%):

Ejemplo 224D

35 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-fluoro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 19C (259 mg, 0,488 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se trató con el producto del Ejemplo 224C (60,2 mg, 0,537 mmol) y diisopropiletilamina (0,128 ml, 0,732 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con metanol al 3%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (176 mg, 60%).

Ejemplo 224E

50 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-fluoro-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 224D (174 mg, 0,2868 mmol), cloruro de amonio (100,5 mg, 1,879 mmol) y polvo de hierro (98,5 mg, 1,764 mmol) en una mezcla de agua (3 ml), etanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 97%).

Ejemplo 224F

60 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-fluoro-piridin-3-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 8E (60 mg, 0,2743 mmol) y el producto del Ejemplo 224E (158,2 mg, 0,2743 mmol) en ácido acético (4 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml) y se concentró al vacío. La reacción se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 2% al 4%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, 59%).

Ejemplo 224G

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 224F (118,9 mg, 0,159 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (13,3 mg, 0,318 mmol) en agua (1,5 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml), se ajustó el pH acuoso a 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,1 mg, 61-%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,10-3,34 (m, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,90 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 7,17, 1,65 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,13-8,23 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,76 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,89 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 524 (M-H)⁻.

Ejemplo 225

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 20 Ejemplo 225 a

N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-fluoro-3-nitro-benzamida

- 25 El compuesto del título se sintetizó usando 5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (232 mg, 1,474 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 172b para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (400 mg, 84%).

Ejemplo 225b

- 30 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó tratando el producto del Ejemplo 225a en las condiciones del Ejemplo 172c proporcionando el compuesto del título (600 mg, 72%).

- 35 Ejemplo 225c

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

- 40 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 225b usando las condiciones del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 33%).

Ejemplo 225d

- 45 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Los productos del Ejemplo 225c (157 mg, 0,323 mmol) y el Ejemplo 8E (70 mg, 0,323 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación (212 mg, 99%).

- 50 Ejemplo 225e

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 55 El producto del Ejemplo 225d (212 mg, 0,323 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA en CH₂OI₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (9 mg, 5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,42 (s, 9 H), 3,21-3,36 (m, 1 H), 6,79-6,87 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 555 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 553 (M+TFA-Fi)⁻.

Ejemplo 226

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-fluoro piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 65 Ejemplo 226a

4-Fluoro-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 5-Fluoro-piridin-2-ilamina (165 mg, 1,474 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172a para proporcionar el compuesto del título (404 mg, 98%).

5 Ejemplo 226b

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]fenil}-carbámico

10 El compuesto del título se preparó tratando el producto del Ejemplo 226a en las condiciones del Ejemplo 172c para proporcionar el compuesto del título (568 mg, 83%).

Ejemplo 226c

15 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-fenoxi]fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 226b usando las condiciones del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (203 mg, 38%).

20 Ejemplo 226d

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]fenil}-carbámico

25 El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y el producto del Ejemplo 226c (203 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (282 mg, 100%).

30 Ejemplo 226e

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35 El producto del Ejemplo 226d (282 mg, 0,462 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA en CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (t, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,22-3,36 (m, 1 H), 6,84-7,00 (m, 6 H), 7,76-7,91 (m, 2 H), 8,09 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,14-8,27 (m, 2 H), 8,40 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,93 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 508 (M+TFA-H)⁻.

40 Ejemplo 227

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-benzamida

45 Ejemplo 227a

4-Fluoro-3-nitro-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzamida

50 El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 5-trifluorometil-piridin-2-ilamina (239 mg, 1,474 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b para proporcionar el compuesto del título (485 mg, 100%).

Ejemplo 227b

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-nitro-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenoxi]fenil}-carbámico

55 El producto del Ejemplo 227a se preparó siguiendo los procedimientos del Ejemplo 172c para dar el compuesto del título (333 mg, 44%).

Ejemplo 227c

60 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenoxi]fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 227b se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para dar el compuesto del título (271 mg, 86%).

65

Ejemplo 227d

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

5 El producto del Ejemplo 8E (120 mg, 0,555 mmol) y del Ejemplo 227c (271 mg, 0,555 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío proporcionando el compuesto del título (366 mg, 100%).

10 Ejemplo 227e

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-benzamida

15 El producto del Ejemplo 227d (366 mg, 0,555 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA en CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (47 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,29 (dt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1 H), 6,86-7,00 (m, 5 H), 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 8,21-8,30 (m, 2 H), 8,40 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 11,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 560 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 558 (M+TFA-H)⁻.

Ejemplo 228

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

25 Ejemplo 228a

4-Fluoro-3-nitro-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

30 El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con [1,3,4]Tiadiazol-2-ilamina (149 mg, 1,474 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b para proporcionar el compuesto del título (272 mg, 67%).

Ejemplo 228b

35 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-nitro-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 228a se preparó siguiendo las condiciones del Ejemplo 172c (272 mg, 59%).

Ejemplo 228c

40 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 228b se redujo con Fe y NH₄Cl usando las condiciones del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (217 mg, 82%).

45 Ejemplo 228d

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

50 El producto del Ejemplo 8E (110 mg, 0,509 mmol) y el producto del Ejemplo 228c (217 mg, 0,509 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío dando el compuesto del título (304 mg, 100%).

55 Ejemplo 228e

4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

60 El producto del Ejemplo 227d (304 mg, 0,509 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA In CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (47 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,29 (dt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1 H), 6,82-6,98 (m, 5 H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 13,09 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 499 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 497 (M+TFA-H)⁻.

65

Ejemplo 229

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

5 Ejemplo 229a

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometil benzoílo con cloruro de 2-trifluorometil benzoílo dando el compuesto del título (0,63 g, 74%).

Ejemplo 229b

15 *N*-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (79 mg, 0,367 mmol), y el producto del Ejemplo 229a (148 mg, 0,367 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño en forma del compuesto del título (50 mg, 24%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,24-1,37 (m, 6 H) 3,16-3,29 (m, 1 H) 6,63-6,78 (m, 2 H) 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,42-7,52 (m, 1 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,71 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,82 (dd, J = 18,02, 7,35 Hz, 2 H) 7,81-7,96 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,73 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 576 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 574 (M-H)⁻.

Ejemplo 230

30 4-Cloro-*N*-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 230a

35 *N*-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-clorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo con cloruro de 4-clorobenzoílo, proporcionando el compuesto del título (0,19 g, 100%).

40 Ejemplo 230b

4-Cloro-*N*-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45 Una solución del producto del Ejemplo 8E (54 mg, 0,248 mmol), y el producto del Ejemplo 230a (91,9 mg, 0,248 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título (120 mg, 89%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,13-3,28 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,53-7,66 (m, 3 H) 7,90-8,02 (m, 4 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 542 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 540 (M-H)⁻.

Ejemplo 231

55 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-*N*-(5-bromo-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 231A

60 Éster bencílico del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-carbámico

Una mezcla de ácido 5-bromonicotínico (1,00 g, 4,95 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,60 ml, 5,445 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota difenil fosforil azida (1,17 ml, 5,445 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después, la reacción se calentó lentamente a 75 °C durante un periodo de 20 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Se añadieron alcohol bencílico (0,77 ml, 7,434 mmol) y cloruro cuproso

(15 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 12% al 20%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (524 mg, 34%).

5

Ejemplo 231B

Dibromhidrato de 5-bromo-piridin-3-ilamina

10 Una suspensión del producto del Ejemplo 231A (200 mg, 0,6512 mmol) en una solución de bromuro de hidrógeno (HBr al 33% en peso en ácido acético, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno seco (10 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón claro (205 mg, 94%).

15 Ejemplo 231C

9*H*-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-3-ilcarbamoil)-2-nitrofenilsulfanil]-fenil}-carbámico

20 Una solución del producto del Ejemplo 19C (259 mg, 0,488 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se trató con el producto del Ejemplo 231B (180 mg, 0,5366 mmol) y diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,951 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con metanol al 2%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (148 mg, 45%).

25

Ejemplo 231D

9*H*-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

30 El producto del Ejemplo 231C (146,5 mg, 0,2195 mmol), cloruro de amonio (77 mg, 1,438 mmol) y polvo de hierro (75,4 mg, 1,35 mmol) en una mezcla de agua (3 ml), etanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (103 mg, 74%).

35

Ejemplo 231E

40 9*H*-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-3-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

45 Una solución del producto del Ejemplo 8E (34,4 mg, 0,1592 mmol) y el producto del Ejemplo 231D (101,5 mg, 0,1592 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 veces). El residuo se secó a alto vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 2% al 4%/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 76%).

50 Ejemplo 231F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-*N*-(5-bromo-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

55 Una solución del producto del Ejemplo 231E (96 mg, 0,1187 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (10,0 mg, 0,2374 mmol) en agua (1 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 70 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml), el pH acuoso se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (36 mg, 2%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,12 -3,30 (m, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 6,90 (dd, J = 6,43, 1,29 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 7,91, 2,39 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,43 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 8,48-8,51 (m, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 586/588 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 232

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

5 Ejemplo 233

3-Dimetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 233a

10

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)fenil]-3-dimetilamino-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 115 sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo con clorhidrato de cloruro de 3-N,N-dimetilbenzoilo para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 40%).

15

Ejemplo 233b

20

3-Dimetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

25

Una solución del producto del Ejemplo 8E (64 mg, 0,295 mmol), y el producto del Ejemplo 233a (112 mg, 0,295 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂:MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂:MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño como el compuesto del título (18 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28-1,39 (m, 6 H) 2,95 (s, 6 H) 3,19-3,28 (m, 1 H) 6,72 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,88-6,97 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,19 (t, J = 8,82 Hz, 4 H) 7,31 (t, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,57-7,72 (m, 2 H) 7,94 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 551 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 549 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 234

35

4-(4-Amino-2,3-dimetil-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento Boc del Ejemplos 10A-C sustituyendo 4-aminofenol por 4-amino-2,3-dimetilfenol en la etapa 320C. Después, el producto se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,06 g, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,00 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 3,13-3,36 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,44 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 597 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 235

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromobenzamida

50

El producto del Ejemplo 100 se preparó de acuerdo con el procedimiento Troc que se ha descrito en el Ejemplo 100 y el producto se acopló con N¹-(3-Ciano-6-etil-piridin-2-il)-N,N-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por trituración en 1:1 de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (30 mg, 78%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 2,96 (c, J = 7,35 Hz, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 6,55 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,06 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 7,74 (m, 2 H) 7,90 (m, 3 H) 8,57 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 571 573 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 236

4-Bromo-N-[4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

60

El producto del Ejemplo 203 (200 mg, 0,34 mmol), formaldehído (1 ml, 37%) y ácido fórmico se mezclaron y se calentaron a 110 °C durante 15 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con un método de TFA para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (44 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,84 (s, 6 H) 3,30 (m, 1 H) 6,50 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,90 (m, 3 H) 7,99 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H) 11,67 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 613 615 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 237

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenetilbenzamida

- 5 A una solución del producto del Ejemplo 182 en tetrahidrofurano y agua (1:1) se le añadió NaOH 1 M (5 equiv.). La solución se calentó a 60 °C durante 40 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso *1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,82 (t, J = 7,17 Hz, 2 H) 3,16-3,28 (m, 1 H) 3,45 (dt, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,16-7,33 (m, 5 H) 7,58-7,68 (m, 2 H) 7,80 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,51 (t, J = 5,15 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Ejemplo 238

- 15 N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-fluorobenzamida

Ejemplo 238a

- 20 Cloruro de 4-fluoro-benzoílo

A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (5,0 g, 35,7 mmol) en dicloroetano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5,6 g, 44,6 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. El exceso de cloruro de oxalilo y el disolvente se retiraron a presión reducida. El residuo se siguió de benceno para dar el producto deseado (5,4 g, 96%).

- 25 Ejemplo 238b

N-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-4-fluoro-benzamida

- 30 A una solución de 4-cloro-3-nitro-fenilamina (3,0 g, 17,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió diisopropiletilamina (4,5 g, 34,8 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió el Ejemplo 238a (2,75 g, 17,4 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título en bruto.
- 35 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo/metanol (80:25:5) para dar el producto deseado (3,5 g, 63%).

Ejemplo 238c

- 40 N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-4-fluoro-benzamida

A una solución del Ejemplo 238b (2,5 g, 8,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron CsCO₃ (5,5 g, 17,0 mmol) y 4-aminotiofenol (1,0 g, 8,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo/metanol (60:30:10) para dar el producto deseado (1,5 g, 46%).

Ejemplo 238d

- 50 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-fluoro-benzoilamino)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

A una solución del Ejemplo 238c (0,85 g, 2,2 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadieron piridina (0,35 g, 4,4 mmol) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,58 g, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl al 5% y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (90: 10) para dar el producto deseado (0,90 g, 75%).

- 60 Ejemplo 238e

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-fluoro-benzoilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 65 El producto del Ejemplo 238d (0,88 g, 1,6 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se ha descrito para el Ejemplo 9E para dar el producto deseado (0,50 g, 60%).

Ejemplo 238f

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-fluorobenzamida

- 5 El producto del Ejemplo 8E (80 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con el Ejemplo 238e (195 mg, 0,37 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 minutos proporcionando el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma del ácido trifluoroacético (15 mg, 7,8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (c, 1 H) 7,00 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,30-7,40 (m, 4 H) 7,45 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J = 8,82, 5,52 Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,22 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 239

- 15 2,2-dicloro-etil éster del ácido {4-[4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Ejemplo 239a

- 20 Sal clorhidrato de cloruro de 3-dimetilamino-benzoilo

A una solución de ácido 3-(dimetilamino)benzoico (5,0 g, 30,0 mmol) en dicloroetano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5,6 g, 44,6 mmol) seguido de una cantidad catalítica de DMF. La reacción se agitó durante 16 h. El exceso de cloruro de oxalilo y de disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se siguió de benceno para dar el producto deseado (6,1 g, 92%).

Ejemplo 239b

- 30 N-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-3-dimetilamino-benzamida

A una solución de 4-cloro-3-nitro-fenilamina (5,0 g, 28,0 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió diisopropiletilamina (7,2 g, 56,0 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió el Ejemplo 239a (5,0 g, 28,0 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo/metanol (80:15:5) para dar el producto deseado (5,0 g, 53%).

Ejemplo 239c

- 40 N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-dimetilamino-benzamida

A una solución del Ejemplo 239b (5,0 g, 15,6 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron K₂CO₃ (4,3 g, 17,0 mmol) y 4-aminotiofenol (1,9 g, 8,5 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo/metanol (50:40:10) para dar el producto deseado (3,4 g, 53%).

- 50 Ejemplo 239d

2,2-Dicloro-etil éster del ácido {4-[4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

A una solución del Ejemplo 239c (2,8 g, 6,8 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadieron piridina (1,1 g, 13,7 mmol) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,7 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo/metanol (80:15:5) para dar el producto deseado (2,0 g, 53%).

Ejemplo 239e

2,2-Dicloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 65 El producto del Ejemplo 239d (2,0 g, 3,6 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se ha descrito para el Ejemplo 9E para dar el producto deseado (1,1 g, 58%).

Ejemplo 239f

2,2-Dicloro-etil éster del ácido {4-[4-(3-dimetilamino benzoilamino)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

5 El producto del Ejemplo 9B (90 mg, 0,48 mmol) se hizo reaccionar con el Ejemplo 239e (248 mg, 0,48 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 minutos proporcionando el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma del ácido trifluoroacético (40 mg, 13%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 2,96 (s, 6 H) 4,54 (d, J = 5,15 Hz, 2 H) 6,51 (t, J = 5,15 Hz, 1 H) 6,95 (dd, J = 7,35, 1,84 Hz, 1 H) 7,18-7,24 (m, 4 H) 7,30-7,40 (m, 4 H) 7,71 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 662 (M+H)⁺.

Ejemplo 240

15 (4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 240a

20 (4-Fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) disuelta en THF (25 ml) y base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol), a la que se le añadió gota a gota cloruro de tiofeno-2-carbonilo (1,878 g, 12,81 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió agua y el compuesto del título se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (3,25 g, 95%).

Ejemplo 240b

30 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 240a (1,50 g, 5,63 mmol) se disolvió en DMF a la que se le añadieron K₂CO₃ (1,55 g, 11,27 mmol) y 4-mercapto-fenol (711 mg, 5,634 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua que después se extrajo con acetato de etilo para aislar el compuesto deseado (1,66 g, 79%).

Ejemplo 240c

40 [3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 240b se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 52%).

Ejemplo 240d

45 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 240c (158 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; el disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (32 mg, 13%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 6,70 (ddd, J = 9,19, 2,94, 2,57 Hz, 2 H), 7,13-7,20 (m, 3 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 7,82-7,90 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 514 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 512 (M+TFA-H)⁻.

Ejemplo 241

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 241a

Cloruro de 5-bromo-tiofeno-2-carbonilo

Se disolvió ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (2,00 g, 10,47 mmol) en DCM (10 ml), al que se le añadió cloruro de oxalilo (1,99 g, 15,71 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (100 μl). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que el disolvente se retiró al vacío y se llevó a la siguiente etapa

inmediatamente.

Ejemplo 241b

5 (4-Fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

10 El producto del Ejemplo 241 a (2,178 g, 10,25 mmol) se hizo reaccionar con 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (1,60 g, 10,25 mmol) disuelta en THF (25 ml) y base de Hunig (2,484 g, 19,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió agua y el compuesto del título se recogió por filtración (2,00 g, 78%).

Ejemplo 241c

15 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

20 El producto del Ejemplo 241 b (1,50 g, 4,34 mmol) se disolvió en DMF, al que se le añadieron K₂CO₃ (1,20 g, 8,69 mmol) y 4-mercapto-fenol (548 mg, 4,34 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua que después se extrajo con acetato de etilo para aislar el compuesto deseado (1,54 g, 78%).

Ejemplo 241 d

25 [3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 241c se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 27%).

Ejemplo 241e

30 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

35 El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 241 d (195 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 6,65-6,73 (m, 2 H), 7,08-7,20 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 7,79-7,87 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 592 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 590 (M+TFA-H)⁻.

40 Ejemplo 242

N-[4-(4-terc-Butil-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

45 Ejemplo 242a

N-(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

50 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) disuelta en THF (25 ml) y base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol), al que se le añadió gota a gota cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo (2,672 g, 12,81 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió agua y el compuesto del título se recogió por filtración (3,11 g, 97%).

Ejemplo 242b

55 N-[4-(4-terc-Butil-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

60 El producto del Ejemplo 242a (600 mg, 1,828 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), al que se le añadieron K₂CO₃ (505 mg, 3,656 mmol) y 4-terc-Butil-benzenotiol (304 mg, 1,828 mmol). Después, esta mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el compuesto del título se recogió por filtración (311 mg, 35%).

Ejemplo 242c

65 -[3-Amino-4-(4-terc-butil-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

El producto del Ejemplo 242b se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para dar el compuesto del título (206 mg, 70%).

Ejemplo 242d

5

N-[4-(4-terc-Butil-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 242c (206 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 -1,17 (m, 9 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 7,08-7,18 (m, 4 H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,73-7,85 (m, 3 H), 8,00 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,24-8,32 (m, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 616 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 614 (M+TFA-H)⁻.

10

15

Ejemplo 243

N-[3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilsulfanil-fenil]-3-trifluorometilbenzamida

20

Ejemplo 243a

N-(3-Nitro-4-p-tolilsulfanil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

El producto del Ejemplo 242b (600 mg, 1,828 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), al que se le añadieron K₂CO₃ (505 mg, 3,656 mmol) y 4-metil-benzenotiol (227 mg, 1,828 mmol). Después, esta mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el compuesto del título se recogió por filtración (611 mg, 77%).

25

Ejemplo 243b

30

N-(3-Amino-4-p-tolilsulfanil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

El producto del Ejemplo 243a se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para dar el compuesto del título (420 mg, 73%).

35

Ejemplo 243c

N-(3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilsulfanil-fenil)-3-trifluorometilbenzamida

El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 243b (186 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 3%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,16-2,20 (m, 3 H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,99 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,22-8,30 (m, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 10,73 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 574 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 572 (M+TFA-H)⁻.

40

45

Ejemplo 244

50

4-(4-Amino-3-metil-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento Boc de los Ejemplos 10A-C y el producto se acopló con el producto del Ejemplo 100. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,09 g, 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 3,12-3,39 (m, 1 H), 6,72-6,90 (m, 3 H), 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,49-7,60 (m, 2 H), 7,71-7,78 (m, 2 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 583 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 245

2,2-Dicloro-etil éster del ácido {4-[4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

65

El producto del Ejemplo 8E (80 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 100 usando ácido 3-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 3-bromobenzoico en un tubo cerrado herméticamente durante 5 minutos,

proporcionando el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma del ácido trifluoroacético (30 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,96 (s, 6 H) 3,26 (c, 1 H) 4,53 (d, J = 5,15 Hz, 2 H) 6,50 (t, J = 5,15 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1 H) 7,18-7,23 (m, 4 H) 7,29-7,40 (m, 4 H) 7,70 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 690 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

4-(4-Amino-2-metil-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento Boc de los Ejemplos 10A-C sustituyendo 4-aminofenol por 4-amino-2-metilfenol en la etapa 320C. Después, el producto se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,09 g, 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,00 (s, 3 H), 3,15-3,39 (m, 1 H), 6,60-6,73 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,44-7,65 (m, 2 H), 7,69-7,80 (m, 2 H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,41 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 583 (M+H)⁺.

Ejemplo 247

N-[4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromobenzamida

Ejemplo 247a

4-Bromo-N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-benzamida

Una mezcla de 4-Fluoro-3-nitro anilina (0,5 g, 3,2 mmol), cloruro de 4-bromobenzoilo (0,702 g, 3,2 mmol), diisopropiletilamina (0,56 ml, 3,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico al 10% y cloruro sódico al 10%, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,89 g, 82%).

Ejemplo 247b

N-[4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-nitro-fenil]-4-bromo-benzamida

El producto del Ejemplo 247a (0,89 g, 2,63 mmol) se mezcló con carbonato de cesio (0,85 g, 2,63 mmol) y 4-benciloxifenol (0,53 g, 2,63 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante un total de sesenta horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se trató con HCl 2 N (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH 2 N, cloruro sódico del 2 al 10% y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó al vacío dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,18 g, 86%).

Ejemplo 247c

N-[3-Amino-4-(4-benciloxi-fenoxi)-fenil]-4-bromo-benzamida

El producto del Ejemplo 247b (1,18 g, 2,27 mmol), polvo de hierro (0,51 g, 9,1 mmol) y cloruro de amonio (0,14 g, 2,5 mmol) en una solución de metanol (10 ml), THF (10 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla resultante se filtró, se aclaró con metanol caliente (50 ml) y se concentró al vacío para dar un residuo oleoso. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y cloruro sódico al 10% y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El agente de secado se filtró y el disolvente orgánico se retiró al vacío proporcionando el compuesto del título (0,81 g, 73%).

Ejemplo 247d

N-[4-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 8E (73,5 mg, 0,339 mmol), y el producto del Ejemplo 247c (166 mg, 0,339 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂:MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂:MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (160 mg, 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,36 (m, 6 H) 3,13-3,24 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 6,89 (s, 4 H) 6,96 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 7,30-7,45 (m, 5 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 9,01, 2,02 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,04 (d, J =

1,84 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 661 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 659 (M-H)⁻.

Ejemplo 248

5

N-[4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromobenzamida

Ejemplo 248a

10 N-[3-Amino-4-(4-benciloxi-fenoxi)-fenil]-3-bromobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 247a, 247b, 247c sustituyendo cloruro de 4-bromo benzoílo con cloruro de 3-bromobenzoílo para proporcionar el compuesto del título (0,62 g, 66%).

15

Ejemplo 248b

N-[4-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

20 Una solución del producto del Ejemplo 8E (63,8 mg, 0,294 mmol), y el producto del Ejemplo 248a (144 mg, 0,294 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que comenzaba con 99:1 de CH₂Cl₂:MeOH hasta 97:3 de CH₂Cl₂:MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo en forma del compuesto del título (150 mg, 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,30 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,11-3,26 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 6,89 (s, 4 H) 6,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,28-7,46 (m, 6 H) 7,46-7,60 (m, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 10,44 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 661 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 659 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 249

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-propilamino-fenoxi)-benzamida

35 Al producto del Ejemplo 10 (57 mg, 0,07 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (32 mg, 0,15 mmol) en diclorometano/metanol (2 ml, 9:1) se le añadió propionaldehído (7,3 μl, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el procedimiento AA para dar el compuesto del título (10 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,21 (m, 1 H) 5,55 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 6,55 (m, 2 H) 6,84 (m, 3 H) 7,52 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,85 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 8,62 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 10,00 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 611 613 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 250

45 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dipropilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título (6 mg, 13%) se obtuvo durante la purificación de la mezcla del Ejemplo 249. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 6 H) 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,48 (m, 4 H) 3,16 (m, 5 H) 6,60 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,89 (m, 3 H) 7,53 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,86 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 9,98 (s, 1H) 10,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 653 655 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 251

55 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenoxi]-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 246 y el producto del Ejemplo 8E como en el Ejemplo 101. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,02 g, 7%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 3,19-3,36 (m, 2 H), 6,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,61-7,69 (m, 2 H), 7,72-7,80 (m, 2 H), 7,81-7,92 (m, 2 H), 8,01 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,85-8,91 (m, 2 H), 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,01 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 11,07 (s, 1 H), 11,25 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 754 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 252

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

5 Ejemplo 252a

Éster terc-butílico del ácido [4-(4-benzoilamino-2-nitrofenoxi)-fenil]carbámico

10 Una mezcla de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida (1,00 g, 3,8 mmol), *N*-Boc-4-hidroxianilina (0,83 g, 3,8 mmol) y KOH al 85% (0,51 g, 7,7 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora y después se vertió en H₂O (100 ml) en agitación. El cristal oleoso resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O (3 veces) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título en bruto, que se purificó por lavado con *i*-Pr₂O para dar el compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo (1,59 g, 92%).

15 Ejemplo 252b

Éster terc-butílico del ácido [4-(2-amino-4-benzoilaminofenoxi)fenil]carbámico

20 El producto del Ejemplo 252a (1,50 g, 3,3 mmol), polvo de Fe (0,78 g, 13,4 mmol) y NH₄Cl (0,71 g, 13,4 mmol) en una mezcla de THF (7,5 ml) y H₂O (3 ml) se calentó gradualmente a reflujo y se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ al 10% y después se filtró (a través de celite). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de *n*-hexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (1,32 g, 94%).

25

Ejemplo 252c

Éster terc-butílico del ácido [4-[4-benzoilamino-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi]fenil]carbámico

30 El producto del Ejemplo 252b (0,15 g, 0,7 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,7 mmol) en HOAc (3 ml) se calentó a 120 °C durante 5 minutos en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se repartió entre *i*-Pr₂O y NaHCO₃ al 10% en agitación. El cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O e *i*-Pr₂O y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de cristales de color ligeramente pardo (0,50 g, 100%).

35 Ejemplo 252d

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

40 El compuesto del título se produjo mediante el procedimiento del Ejemplo 10E sustituyendo el producto del Ejemplo 10D por el producto del Ejemplo 252c.

Ejemplo 253

45 [4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

Ejemplo 253a

Éster terc-butílico del ácido [4-[2-nitro-4-[(piridin-2-carbonil)amino]fenoxi]fenil]carbámico

50 El compuesto del título se obtuvo siendo el procedimiento para el Ejemplo 252a sustituyendo *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida por (4-fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido piridin-2-carboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (94%).

Ejemplo 253b

55

Éster terc-butílico del ácido [4-[2-amino-4-[(piridin-2-carbonil)amino]fenoxi]fenil]carbámico

El producto del Ejemplo 253a se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 252b para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color ligeramente pardo (76%).

60

Ejemplo 253c

Éster terc-butílico del ácido [4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(piridin-2-carbonil)amino]fenoxi]fenil]carbámico

65

El producto del Ejemplo 253b se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 252c para proporcionar el

compuesto del título en forma de cristales de color ligeramente pardo (88%).

Ejemplo 253d

5 [4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 253c (350 mg, 0,59 mmol) se hizo reaccionar con HCl 4 M/1,4-dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se lavó con EtOAc, proporcionando el compuesto del título (150 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 3,20 (septuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 4,91 (s a, 2H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,01 -8,22 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,69 (s, 1H); MS (ESI⁻) m/z 490 (M-H)⁻, (ESI⁺) m/z 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 254

15 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-diclorobenzamida

Ejemplo 254a

20 3,5-Dicloro-N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-benzamida

A una solución de 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (3,0 g, 20 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió piridina (3,2 g, 40,0 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (4,0 g, 20,0 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en agua y se formó un precipitado. El sólido se recogió y se lavó con exceso de agua. Después, este sólido se secó al vacío a 50 °C durante 18 h. Este sólido se recogió en acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con HCl al 5%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título (5,8 g, 92%).

Ejemplo 254b

30 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3,5-dicloro-benzoilamino)-2-nitro-fenoxi]-fenil}-carbámico

A una solución del Ejemplo 254a (2,0 g, 6,1 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadieron KOH (1,4 g, 24,3 mmol) y N-Boc-4-aminofenol (1,3 g, 6,1 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo/metanol (80:10:10) para dar el producto deseado (1,6 g, 51%).

40 Ejemplo 254c

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3,5-dicloro-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

45 El producto del Ejemplo 254b (1,1 g, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se ha descrito para el Ejemplo 9E para dar el producto deseado (0,6 g, 58,8%).

Ejemplo 254d

50 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-diclorobenzamida

El producto del Ejemplo 8E (70 mg, 0,32 mmol) se hizo reaccionar con el Ejemplo 254c (162 mg, 0,32 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 minutos proporcionando el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma del ácido trifluoroacético (60 mg, 27%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,27 (c, 1 H) 6,96 (d, 2 H) 7,01-7,09 (m, 3 H) 7,69 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1 H) 7,81-7,92 (m, 3 H) 7,99 (d, J = 1,84 Hz, 2 H) 8,85 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 559 (M+H)⁺,

Ejemplo 255

60 [4-(4-Hidroxifenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

Ejemplo 255a

(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico

65 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) disuelta en THF (25

ml) y base de Hunig (3,3,12 g, 25,62 mmol), al que se le añadió gota a gota cloruro de furan-2-carbonilo (1,672 g, 12,81 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió agua y el compuesto del título se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (2,90 g, 90%).

5 Ejemplo 255b

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

10 El producto del Ejemplo 255a (1,00 g, 2,89 mmol) se disolvió en DMF, al que se le añadieron K₂CO₃ (801 mg, 5,79 mmol) y 4-mercapto-fenol (366 mg, 2,89 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, que después se extrajo con acetato de etilo para aislar el compuesto deseado (1,00 g, 99%).

15 Ejemplo 255c

[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

20 El producto del Ejemplo 255b se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (980 mg, 90%).

Ejemplo 255d

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

25 El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 255c (151 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (93 mg, 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 6,64-6,73 (m, 3 H), 7,09- 7,20 (m, 3 H), 7,34 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 7,79-7,89 (m., 1 H), 7,93-8,00 (m, 2 H), 8,74-8,80 (m, 1 H), 8,95 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 498 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 496 (M+TFA-H)⁻.

35 Ejemplo 256

[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo 256a

40 (4-Fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

45 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) disuelta en THF (25 ml) y base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol), al que se le añadió gota a gota cloruro de tiofeno-2-carbonilo (1,878 g, 12,81 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió agua y el compuesto del título se recogió por filtración (3,25 g, 95%).

Ejemplo 256b

Éster terc-butílico del ácido (4-{2-nitro-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenoxi}-fenil)-carbámico

50 El producto del Ejemplo 256a se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 172c para proporcionar el compuesto del título (2,053 g, 79%).

Ejemplo 256c

55 Éster terc-butílico del ácido (4-{2-amino-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenoxi}-fenil)-carbámico

El producto del Ejemplo 256b se redujo con Fe y NH₄Cl usando las condiciones del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 65%).

60 Ejemplo 256d

Éster terc-butílico del ácido (4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenoxi}-fenil)-carbámico

65 El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 255c (197 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc

y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (276 mg, 100%).

5 Ejemplo 256e

[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

10 El producto del Ejemplo 256d (276 mg, 0,462 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA en CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (33 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-4) δ ppm: 1,27-1,35 (m, 6 H), 6,80-6,91 (m, 5 H), 6,99 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,21 -7,25 (m, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 8,01-8,03 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,39 (s, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 497 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 495 (M+TFA-H)⁻.

15 Ejemplo 257

[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

20 Ejemplo 257a

Éster terc-butílico del ácido (4-{4-[(5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-nitro-fenoxi}-fenil)-carbámico

25 El producto del Ejemplo 241 b (1,50 g, 4,34 mmol) se disolvió en DMF, al que se le añadieron KOH (469 mg, 8,69 mmol) y éster terc-butílico del ácido (4-Hidroxi-fenil)-carbámico (909 mg, 4,34 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, que después se extrajo con acetato de etilo. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título para proporcionar el compuesto del título (2,11 g, 90%).

30 Ejemplo 257b

Éster terc-butílico del ácido (4-{2-amino-4-[(5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenoxi}-fenil)-carbámico

35 El producto del Ejemplo 257a se redujo con Fe y NH₄Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9E para proporcionar el compuesto del título (922 mg, 50%).

Ejemplo 257c

40 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-[(5-Bromo-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

45 El producto del Ejemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) y del Ejemplo 257b (233 mg, 0,462 mmol) se disolvieron en HOAc y se pusieron en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (312 mg, 100%).

Ejemplo 257d

50 [4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

55 El producto del Ejemplo 257c (mg, 0,462 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA en CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por HPLC con TFA proporcionando el producto en forma de una sal del ácido trifluoroacético (16 mg, 6%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (t, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,18-3,33 (m, 1 H), 6,82-6,91 (m, 4 H), 6,99 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 575 (M+TFA+H)⁺; (ESI⁻) m/z 573 (M+TFA-H)⁻.

60 Ejemplo 258

Éster metílico del ácido 2-{4-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil}-acetimídico

65 Se hizo reaccionar N-(4-cianometil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 para proporcionar un residuo que se purificó por trituración en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (15,9

mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,13 -10,29 (m, J = 1,84 Hz, 2 H), 9,95 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,61-7,73 (m, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,17-3,28 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 580,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 578,2 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 259

N-(4-Ciano-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxifenilsulfanil)-benzamida

10 El producto del Ejemplo 137B se hizo reaccionar con 4-aminobenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 4-aminobenzonitrilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituration del producto de reacción en metanol (20 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,63 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,66-7,90 (m, 4 H), 7,35-7,46 (m, 3 H), 6,95-7,11 (m, 3 H), 6,55-6,64 (m, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,18-3,30 (m, 1 H), 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 547,3(M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 545,3 (M-H)⁻.

15

Ejemplo 260

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

20

Ejemplo 260A

Éster metílico del ácido 4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

25 El producto del Ejemplo 136B y el producto del Ejemplo 29A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 136C sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 260B

30

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoílo cloruro

El producto del Ejemplo 260A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 137A y 137B para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 260C

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

40 El producto del Ejemplo 260B se hizo reaccionar con 3-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 3-(trifluorometil)anilina y sustituyendo el producto del Ejemplo 137B por el producto del Ejemplo 260B para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituration del producto de reacción en metanol (43 mg, 47%).

45 Ejemplo 260D

4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

50 El producto del Ejemplo 260C se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 260C por el producto del Ejemplo 138 para proporcionar un residuo que se purificó por trituration en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (33,3 mg, 90%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,74 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,11 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,86 - 8,08 (m, 4 H), 7,60 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,73 - 6,91 (m, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 534,1 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 532,2 (M-H)⁻.

55

Ejemplo 261

N-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

60

Ejemplo 261A

N-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

65 El producto del Ejemplo 260B se hizo reaccionar con 4-fluoro-3-metil-anilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 260C sustituyendo 3-(trifluorometil)anilina por 4-fluoro-3-metil-anilina para proporcionar el compuesto del

título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituration del producto de reacción en metanol (44 mg, 52%).

Ejemplo 261B

5

N-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 261A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 150 sustituyendo el producto del Ejemplo 261A por el producto del Ejemplo 138 para proporcionar un residuo que se purificó por trituration en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (30,4 mg, 82%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,22 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 9,20 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 9,12 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 7,83 - 8,00 (m, 4 H), 7,64 (dd, J = 7,17, 2,39 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,12 (t, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 2,23 (d, J = 1,84 Hz, 3 H); MS (ESI⁺) m/z 498,1 (M+H)⁺ (ESI⁻) m/z 496,1 (M-H)⁻.

15

Ejemplo 262

N-(4-Cianometil-fenil)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 260B se hizo reaccionar con cianuro de 4-aminobencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por cianuro de 4-aminobencilo y sustituyendo el producto del Ejemplo 137B por el producto del Ejemplo 260B para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituration del producto de reacción en metanol (54,7 mg, 64%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,60 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,64 - 7,89 (m, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,91 - 7,07 (m, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H); MS (ESI⁺) m/z 519,4 (M+M+), (ESI⁻) m/z 517,1 (M-H)⁻.

25

Ejemplo 263

30 N-(4-Ciano-fenil)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 260B se hizo reaccionar con 4-aminobenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por 4-aminobenzonitrilo y sustituyendo el producto del Ejemplo 137B por el producto del Ejemplo 260B para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituration del producto de reacción en metanol (51,5 mg, 62%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 11,11 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 5,51 Hz, 1 H), 8,57 - 8,80 (m, 1 H), 7,97 (d; J = 8,82 Hz, 2 H), 7,68 - 7,90 (m, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,38 - 7,52 (m, 2 H), 6,88 - 7,12 (m, 3 H), 6,45 - 6,71 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H).

35

40 Ejemplo 264

N-(3-Dimetilamino-fenil)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 260B se hizo reaccionar con N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 137C sustituyendo 5-amino-o-cresol por N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina y sustituyendo el producto del Ejemplo 137B por el producto del Ejemplo 260B para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituration del producto de reacción en metanol (45 mg, 52%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,33 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 9,11 (dd, J = 4,41, 1,84 Hz, 1 H), 8,96 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 3 H), 6,97 - 7,04 (m, 3 H), 6,48 (td, J = 4,50, 2,39 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,88 (s, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 523,5 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 521,2 (M-H)⁻.

50

Ejemplo 265

55 N-[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilfenil]-2-fenil-acetamida

Ejemplo 265A

N-(5-Cloro-2-metil-4-nitro-fenil)-2-fenil-acetamida

60

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-4-nitrofenilamina (0,475 g, 2,55 mmol) y cloruro de fenilacetilo (0,394 g, 2,55 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido se cristalizó de la mezcla de reacción después de enfriamiento y se aisló por filtración al vacío y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,330 g, 43%).

65

Ejemplo 265B

N-[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-4-nitro-fenil]-2-fenil-acetamida

- 5 El producto del Ejemplo 265A (0,305 g, 1,0 mmol), 4-mercaptofenol (0,151 g, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (0,782 g, 2,4 mmol, 2,4 equiv.) en dimetil formamida (10 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo agua (100 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,282 g, 72%).

Ejemplo 265C

- 15 N-[4-Amino-5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-2-fenil-acetamida

- El producto del Ejemplo 265B (0,282 g, 0,715 mmol), polvo de hierro (0,160 g, 2,86 mmol, 4,0 equiv.), y cloruro de amonio (0,0469 g, 0,858 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (6 ml), metanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se enjuagó con metanol (50 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja que se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,246 g, 94%).

Ejemplo 265D

N-[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilfenil]-2-fenil-acetamida

- 30 Una mezcla del producto del Ejemplo 265C (0,071 g, 0,19 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,0463 g, 0,21 mmol) en ácido acético glacial (1 ml) se calentó en un baño de aceite a 135 °C durante 15 min. Después, el disolvente se evaporó en una corriente de gas nitrógeno y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (MeOH al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,0502 g, 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 9,95 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,20 - 7,39 (m, 6 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,14 - 3,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3 H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 536,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 534,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 266

- 40 3-Bromo-N-[5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-benzamida

Ejemplo 266A

3-Bromo-N-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-benzamida

- 45 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-4-nitrofenilamina (0,373 g, 2,00 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (0,439 g, 2,00 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido se cristalizó de la mezcla de reacción después de enfriamiento, y se aisló por filtración al vacío y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,241 g, 33%).

Ejemplo 266B

3-Bromo-N-[5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-4-nitro-fenil]-benzamida

- 55 El producto del Ejemplo 266A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 265B sustituyendo el producto del Ejemplo 265A por el producto del Ejemplo 266A para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (metanol al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,204 g, 71%).

Ejemplo 266C

N-[4-Amino-5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-3-bromo-benzamida

- 65 El producto del Ejemplo 266B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 265C sustituyendo el producto del Ejemplo 265B por el producto del Ejemplo 266B para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,164 g, 86%). Este material se utilizó sin purificación por cromatografía sobre gel de sílice.

Ejemplo 266D

3-Bromo N-[5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 266C se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 265D sustituyendo el producto del Ejemplo 265C por el producto del Ejemplo 266C para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (metanol al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,0356 g, 52%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,03 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,09, 1,10 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 6,70 - 6,76 (m, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 600,2 (M+H)⁺, 602,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 598,1 (M-H)⁻ 600,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 267

- 15 N-[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilfenil]-benzamida

Ejemplo 267A

- 20 N-(5-Cloro-2-metil-4-nitro-fenil)-benzamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-4-nitrofenilamina (0,560 g, 3,00 mmol) y cloruro de benzoílo (0,422 g, 3,00 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido se cristalizó de la mezcla de reacción después de enfriamiento, y se aisló por filtración al vacío y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,276 g, 32%).

Ejemplo 267B.

- 30 N-[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-4-nitro-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 267A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 265B sustituyendo el producto del Ejemplo 265A por el producto del Ejemplo 267A para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con a gradiente de acetato de etilo/hexano (acetato de etilo al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,120 g, 37%).

Ejemplo 267C

N-[4-Amino-5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-benzamida

- 40 El producto del Ejemplo 267B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 265C sustituyendo el producto del Ejemplo 265B por el producto del Ejemplo 267B para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,11 g, 100%). Este material se utilizó sin purificación por cromatografía sobre gel de sílice.

Ejemplo 267D

- 45 N-[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilfenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 267C se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 265D sustituyendo el producto del Ejemplo 265C por el producto del Ejemplo 267C para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (metanol al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,0212 g, 33%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,02 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 6,99 Hz, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 7,51 (t, J = 7,35 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,15-7,25 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 6,65 - 6,79 (m, 2 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 522,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 520,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 268

- 60 {4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico

Ejemplo 268A

- 65 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 10A (3,55 g, 10 mmol), 4-aminofenol (1,09 g, 10 mmol) e hidróxido potásico

(1,12 g, 20 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (15 ml) y se calentó a 100 °C en un microondas CEM Discover durante 25 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (300 ml), el pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, la solución resultante se agitó durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,2 g, 98%).

Ejemplo 268B

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]-fenil}-carbámico

Al producto del Ejemplo 268A (4,2 g, 9,8 mmol) disuelto en diclorometano (100 ml) se le añadió piridina (1,62 ml, 20 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (2,29 g, 10,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas y después se concentró al vacío. Después, la mezcla se vertió en agua (200 ml), el pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, la solución resultante se agitó durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 100%).

Ejemplo 268C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 268B (6,0 g, 10 mmol), polvo de hierro (2,8 g, 50 mmol) y cloruro de amonio (0,81 g, 15 mmol) en una mezcla de etanol (60 ml), tetrahidrofurano (60 ml) y agua (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se aclaró con etanol (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para dejar un residuo que se trituró con hexanos/acetato de etilo 4/1 para proporcionar el producto del título (2,39 g, 42%) en forma de un sólido de color castaño.

Ejemplo 268D

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-cromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Una mezcla del producto del Ejemplo 268C (2,39 g, 4,2 mmol) y el producto del Ejemplo 8E (0,91 g, 4,2 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de un polvo de color pardo.

Ejemplo 268E

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}amida del ácido morfolin-4-carboxílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 268D (74 mg, 0,1 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (30 mg, 0,2 mmol) y morfolina (87 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (50 mg, 63%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,19 - 3,32 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 4 H), 3,57 - 3,63 (m, 4 H), 6,95 - 7,03 (m, 3 H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 682/684 (M+H)⁺.

Ejemplo 269

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-metil-ureido)-fenoxi]-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por metilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,63 (d, J = 4,41 Hz, 3 H), 3,14 - 3,32 (m, 1 H), 5,99 (c, J = 4,78 Hz, 1 H), 6,91 - 7,04 (m, 3 H), 7,40 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 626/628 (M+H)⁺.

Ejemplo 270

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3,3-dimetil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por dimetilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,91 (s, 6 H), 3,12 - 3,35 (m, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, 3 H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,53 - 7,56 (m, 2 H), 7,73 - 7,78 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 11,23 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 640/642 (M+H)⁺.

Ejemplo 271

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-etil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 15 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por etilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,04 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,01 - 3,17 (m, 2 H), 3,21 - 3,32 (m, 1 H), 6,09 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 6,93 - 7,05 (m, J = 9,01, 3,49 Hz, 3 H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1H), 8,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,19 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 640/642 (M+H)⁺.

Ejemplo 272

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-amida del ácido piperidina-1-carboxílico

- 25 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por piperidina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 1,42 - 1,66 (m, 6 H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 4 H), 6,98 (t, J = 9,01 Hz, 3 H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,47 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 680/682 (M+H)⁺.

Ejemplo 273

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-ciclopentil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 40 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por ciclopentilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,34 - 1,43 (m, 2 H), 1,46 - 1,71 (m, 4 H), 1,74 - 1,92 (m, 2 H), 3,12-3,31 (m, 1 H), 3,78-4,00 (m, 1 H), 6,14 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 6,93 - 7,02 (m, J = 9,01, 2,76 Hz, 3 H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 680/682 (M+H)⁺.

Ejemplo 274

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-ciclopropil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 50 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por ciclopropilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,30 - 0,45 (m, 2 H), 0,57 - 0,68 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,15 = 3,37 (m, 2 H), 6,37 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 9,01, 2,02 Hz, 3 H), 7,41 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 652/654 (M+H)⁺.

Ejemplo 275

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-butil-3-metil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 65 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina

por N-butilmetilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,10 - 1,31 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 1,40 - 1,53 (m, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 3,17 - 3,32 (m, 3 H), 6,91 - 7,03 (m, 3 H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,73 - 7,83 (m, 3 H), 7,96 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 682/684 (M+H)⁺.

Ejemplo 276

10 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-pentilureido)-fenoxi]-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por 1-aminopentano para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,85 - 0,90 (m, 3 H), 1,23 - 1,31 (m, 4 H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,38 - 1,47 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 6,09 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 9,01, 3,13 Hz, 3 H), 7,39 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 682/684 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 277

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-fenoxi}-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por 2-metoxietilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,20 - 3,31 (m, 5 H), 3,27 (s, 3 H), 6,17 (t, J = 5,88 Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,13 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 670/672 (M+H)⁺.

Ejemplo 278

35 N-(4-Bromo-fenil)-4-{4-[3-(2-etoxi-etil)-ureido]-fenoxi}-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por 2-etoxietilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,13 (t, J = 6,99 Hz, 3 H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,17 - 3,27 (m, 3 H), 3,40 - 3,54 (m, 4 H), 6,15 (t, J = 5,70 Hz, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,71 - 7,83 (m, 3 H), 7,95 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,01 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 684/686 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

45 4-[4-(3-Bencil-3-metil-ureido)-fenoxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por N-bencil-metilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,91 (s, 3 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 7,00 (dd, J = 9,01, 4,23 Hz, 3 H), 7,20 - 7,40 (m, 4 H), 7,47 - 7,61 (m, 4 H), 7,72 - 7,84 (m, 3 H), 7,97 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 11,19 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 7,16/718 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 280

4-[4-(3-Bencil-ureido)-fenoxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por bencilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,18 - 3,35 (m, 1 H), 4,29 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 6,61 (t, J = 6,07 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,17 - 7,38 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,52 - 7,56 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 702/704 (M+H)⁺.

Ejemplo 281

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3,3-diisopropil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por diisopropilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,24 (d, J = 6,62 Hz, 12 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,22 - 3,34 (m, 1 H), 3,76 - 3,87 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 3 H), 7,46 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 11,28 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 696/698 (M+H)⁺.

Ejemplo 282

- 15 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-(1-fenil-etil)-ureido]-fenoxi}-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por (R)-(+)-α-metilbencilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,38 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 3,12 - 3,30 (m, 1 H), 4,73 - 4,89 (m, 1 H), 6,61 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 9,19 Hz, 3 H), 7,19 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 5 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,17 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 716/718 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-(1-fenil-etil)-ureido]-fenoxi}-benzamida

El producto del Ejemplo 268D se hizo reaccionar usando el procedimiento del Ejemplo 268E sustituyendo morfolina por (S)-(-)-α-metilbencilamina para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,38 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 3,12 - 3,30 (m, 1 H), 4,73 - 4,89 (m, 1 H), 6,61 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 9,19 Hz, 3 H), 7,19 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 5 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 11,17 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 716/718 (M+H)⁺.

Ejemplo 284

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-etilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Al producto del Ejemplo 10 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 de diclorometano/metanol se le añadió acetaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,14 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,98 (m, 2 H) 3,21 (m, 1 H) 5,50 (t, J = 5,15 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,84 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,85 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 597/599 (M+H)⁺.

Ejemplo 285

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dietilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se obtuvo durante la purificación de la mezcla del Ejemplo 284. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,04 (t, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 5 H) 6,63 (m, 2 H) 6,89 (m, 3 H) 7,54 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 625/627 (M+H)⁺.

Ejemplo 286

- 60 N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(2,2-dimetil-propilamino)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Al producto del Ejemplo 10 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 de diclorometano/metanol se le añadió trimetilacetaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,94 (s, 9 H) 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,77 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 3,20 (m, 1 H) 5,41 (t, J =

5,88 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,84 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 639/641 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 287

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(ciclopropilmetil-amino)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

10 Al producto del Ejemplo 10 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 de diclorometano/metanol se le añadió ciclopropanocarboxaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,20 (m, 2 H) 0,45 (m, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,84 (t, J = 6,07 Hz, 2 H) 3,21 (m, 1H) 5,63 (t, J = 5,85 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,84 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,84 (m, 1 H) 8,16 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 623/625 (M+H)⁺.

Ejemplo 288

20 N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dimetilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Al producto del Ejemplo 10 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 de diclorometano/metanol se le añadió formaldehído en exceso (37% en peso en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,84 (s, 6 H) 3,20 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,86 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 597/599 (M+H)⁺.

Ejemplo 289

30 N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-plperldln-1-il-fenoxi)-benzamida

Al producto del Ejemplo 10 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 de diclorometano/metanol se le añadió glutaraldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,52 (m, 2H) 1,57 (m, 4 H) 3,07 (m, 4 H) 3,26 (m, 1 H) 6,96 (s, 4 H) 7,05 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,29 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 637/639 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 290

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-propilaminofenilsulfanil)-benzamida

45 Al producto del Ejemplo 17 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 de diclorometano/metanol se le añadió propionaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,24 (m, 1 H) 6,16 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 628/630 (M+H)⁺.

Ejemplo 291

55 N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(metil-propilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

Al producto del Ejemplo 290 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 diclorometano/metanol se le añadió formaldehído en exceso (37% en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,88 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 3,25 (m, 3 H) 6,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 642/644 (M+H)⁺.

Ejemplo 292

N-(S-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-(etil-propil-amino)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 Al producto del Ejemplo 290 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 diclorometano/metanol se le añadió acetaldehído en exceso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,55 (m, 2 H) 3,24 (m, 3 H) 3,38 (c, J = 6,99 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 656/658 (M+H)⁺.

Ejemplo 293

- 15 N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-dipropilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Al producto del Ejemplo 17 y triacetoxiborohidruro sódico en 9/1 diclorometano/metanol se le añadió propionaldehído en exceso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa con el método AA para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,89 (t, J = 7,35 Hz, 6 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,45 - 1,69 (m, 4 H), 3,11 - 3,30 (m; 5 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 8,00 - 8,09 (m, 2 H), 8,12 - 8,20 (m, 1 H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 670/672 (M+H)⁺.

Ejemplo 294

4-(4-Amino-fenoxi) N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 294A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

- 35 El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 3-fluoroanilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b sustituyendo 4-trifluorometil-fenilamina por 3-fluoroanilina seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 172c y 172d para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 294B

- 40 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 294A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 294A que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172f para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,16 - 3,37 (m, 1 H) 6,84 - 7,04 (m, 6 H) 7,34 - 7,47 (m, 1 H) 7,55 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 11,77 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 509,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 295

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 295A

- 55 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 4-bromo-3-fluoroanilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b sustituyendo 4-trifluorometil-fenilamina por 4-bromo-3-fluoroanilina seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 172c y 172d para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 295B

- 65 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidinilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 295A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento

del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 295A que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172f para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,20 - 3,35 (m, 1 H) 6,83 - 7,02 (m, 5 H) 7,54 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,69 (t, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 11,58, 2,39 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 589,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 296

10 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 296A

15 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 3-bromoanilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b sustituyendo 4-trifluorometil-fenilamina por 3-bromoanilina seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 172c y 172d para proporcionar el producto del título.

20 Ejemplo 296B

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

25 El producto del Ejemplo 296A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 296A que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172f para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,22 - 3,36 (m, 1 H) 6,82 - 7,02 (m, 5 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 569,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 297

35 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-thiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Ejemplo 297A

40 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-metil-thiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 5-metil-tiazol-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b sustituyendo 4-trifluorometil-fenilamina por 5-metil-tiazol-2-ilamina seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 172c y 172d para proporcionar el producto del título.

45 Ejemplo 297B

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

50 El producto del Ejemplo 297A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 297A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,47 (s, 9 H) 2,37 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,21 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 12,40 (s, 1 H).

Ejemplo 298

60 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

65 El producto del Ejemplo 297A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 297A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 2,37 (s, 3 H)

3,09 - 3,28 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 12,40 (s, 1 H).

5 Ejemplo 299

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 299A

10

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 172a se hizo reaccionar con 5-terc-Butil-tiazol-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172b sustituyendo 4-trifluorometil-fenilamina por 5-terc-Butil-tiazol-2-ilamina seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 172c y 172d para proporcionar el producto del título.

15

Ejemplo 299B

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20

El producto del Ejemplo 299A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 299A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172f para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,29 (s, 9 H) 2,75 (s, 3 H) 4,85 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,03 (s, 4 H) 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,18 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 11,66 (s, 1 H) 12,57 (s, 1 H).

25

Ejemplo 300

30

4-(4-Amino-fenoxi)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 299A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172e sustituyendo el producto del Ejemplo 172d por el producto del Ejemplo 299A que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172f para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,29 (s, 9 H) 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,12 - 3,28 (m, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,58 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,73 - 6,87 (m, 3 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,33 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 12,43 (s, 1 H).

35

40

Ejemplo 301

2,3-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45

Ejemplo 301A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida

El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 2,3-difluorobenoilo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 2,3-difluorobenoilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

50

Ejemplo 301B

55

2,3-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 301A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 301A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (siete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,44-7,68, (m, 4H), 7,91 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 544 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 302

2,4-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

5 Ejemplo 302A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida

10 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 2,4-difluorobenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 2,4-difluorobenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 302B

15

2,4-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

20 El producto del Ejemplo 302A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 302A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (siete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 15,1, 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 544 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 303

3,5-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

30 Ejemplo 303A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida

35 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3,5-difluorobenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3,5-difluorobenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 303B

40

3,5-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45 El producto del Ejemplo 303A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 303A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (siete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,74 (m, 5H), 7,94 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d a, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,75 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 544 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 304

3-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-benzamida

Ejemplo 304A

55

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida

60 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 3-fluoro-4-metoxibenzoílo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3-fluoro-4-metoxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 304B

65 3-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-benzamida

El producto del Ejemplo 304A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 304A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,20-3,33 (m, 1H) 3,92 (s, 3 H) 6,71 (d, 2 H) 7,13 (d, 1 H) 7,17 (d, 2H) 7,32 (t, J = 8,64 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,83 (d, 2H) 7,98 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

10 3,4-Dicloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 305A

15 N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3,4-dicloro-benzamida

El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3,4-diclorobenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3,4-diclorobenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

20 Ejemplo 305B

3,4-Dicloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

25 El producto del Ejemplo 305A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 305A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: : 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,20 - 3,33 (m, 1 H) 6,71 (d, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 7,61 (dd, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 576 (M+H)⁺.

Ejemplo 306

35 2,5-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 306A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,5-difluoro-benzamida

40 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 2,5-difluorobenzoílo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 2,5-difluorobenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

45 Ejemplo 306B

2,5-Difluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

50 El producto del Ejemplo 306A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 306A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA seguido de neutralización y adición de ácido clorhídrico acuoso para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido clorhídrico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,31 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,60 (m, 4H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,83 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H); MS (ESI⁺) m/z 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 307

60 2-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 307A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-fluoro-benzamida

65 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 2-fluorobenzoílo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonil por cloruro de 2-

fluorobenzóilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 307B

5

2-Fluoro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

10 El producto del Ejemplo 307A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 307A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,48-7,70 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,57 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 308

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico

20

Ejemplo 308A

[3-amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico

25 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 1H-pirrol-2-carbonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 1H-pirrol-2-carbonilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

30

Ejemplo 308B

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1 H-pirrol-2-carboxílico

35 El producto del Ejemplo 308A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 308A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 6,09 - 6,19 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 3 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 11,65 (d, J = 1,47 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 497 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 309

4-Hidroxi-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45

Ejemplo 309A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-hidroxi-benzamida

50 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 4-hidroxibenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 4-hidroxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

55

Ejemplo 309B

4-Hidroxi-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido-[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

60 El producto del Ejemplo 309A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 309A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,27 - 3,34 (m, 1 H) 6,68 (d, 2 H) 6,85 (d, 2 H) 7,18 (m, 3H) 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,84 (m, 3 H) 8,02 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 8,98 (d, 1 H) 9,76 (s, 1 H), 10,15 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 310

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metoxi-benzamida

5 Ejemplo 310A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-metoxi-benzamida

10 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 2-metoxibenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 2-metoxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 310B

15

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metoxi-benzamida

20 El producto del Ejemplo 310A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 310A para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,23 (dd, J = 12,87, 6,62 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 6,72 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,16 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 3 H), 7,47 - 7,62 (m, 4 H), 7,93 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H).

25 Ejemplo 311

3-Hidroxi-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 311A

30

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-hidroxi-benzamida

35 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3-hidroxibenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro 3-hidroxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 311B

40 3-Hidroxi-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45 El producto del Ejemplo 311A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 311A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA seguido de neutralización y adición de ácido bromhídrico acuoso para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido bromhídrico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,39 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,29 - 3,38 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 3 H), 7,70 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,05 - 8,15 (m, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 312

4-Acetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 312A

55

4-Acetilamino-N-[3-amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-benzamida

60 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 4-acetilaminobenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 4-acetilaminobenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 312B

65 4-Acetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 312A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 312A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,08 (s, 3 H) 3,24 - 3,34 (m, 1 H) 6,67 (d, 2 H) 7,18 (m, 3 H) 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,91 (m, 3 H) 8,02 (s, 1H) 8,80 (s, 1 H) 8,98 (d, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 10,23 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 313

10 2-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

Ejemplo 313A

15 N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-cloro-4-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

20 Ejemplo 313B

2-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

25 El producto del Ejemplo 313A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 313A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,20-3,33 (m, 1H) 6,70 (d, 2 H) 7,18 (m, 3 H) 7,53 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,82-7,91 (m, 3 H) 7,98 (s, 1H) 8,04 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,89 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 610 (M+H)⁺.

Ejemplo 314

35 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-bezamida

Ejemplo 314A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-metoxi-benzamida

40 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 4-metoxibenzoílo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 4-metoxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

45 Ejemplo 314B

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-benzamida

50 El producto del Ejemplo 314A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 314A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,16 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,76 - 2,89 (m, 1 H) 3,22 - 3,37 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 6,55 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 315

60 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-benzamida

65 El producto del Ejemplo 314A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 314A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,73 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,69 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,16 (d, J =

8,82 Hz, 2 H) 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,02 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,13 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 316

5 N-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-benzamida

Ejemplo 316A

10 N-[3-Amino-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-metoxi-benzamida

El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 4-metoxibenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 4-metoxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255b sustituyendo 4-mercapto-fenol por 3-mercapto-fenol y el Ejemplo 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 316B

20 N-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxi-benzamida

El producto del Ejemplo 316A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 316A por el producto del Ejemplo 255c para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,22 - 3,35 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 6,45 - 6,60 (m, 3 H) 6,94 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 11,55 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 317

30 N-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

El producto del Ejemplo 316A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 316A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 29A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,84 (s, 3 H) 6,42 - 6,64 (m, 3 H) 6,95 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,15 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,98 (dd, J = 8,27, 1,29 Hz, 1 H) 9,14 (dd, J = 4,41, 1,47 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 318

45 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxi-benzamida

Ejemplo 318A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metoxi-benzamida

50 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 3-metoxibenzoílo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3-metoxibenzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

55 Ejemplo 318B

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxi-benzamida

60 El producto del Ejemplo 318A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 318A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,22 - 3,36 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,12 - 7,21 (m, 4 H) 7,40 - 7,55 (m, 3 H) 7,64 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 11,35 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 319

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxi-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 318A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 318A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,69 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,12 - 7,21 (m, 4 H) 7,41 - 7,54 (m, 3 H)
 10 7,64 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

- 15 N-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxi-benzamida

Ejemplo 320A

N-[3-Amino-4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metoxi-benzamida

- 20 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 3-metoxibenzoilo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3-metoxibenzoilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255b sustituyendo 4-mercapto-fenol por 3-mercapto-fenol y el Ejemplo 255c para proporcionar el producto del título.

- 25 Ejemplo 320B

N-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxi-benzamida

- 30 El producto del Ejemplo 320A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 320A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,16 (d, J = 6,99 Hz, 2 H) 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 4 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 3,22 - 3,36 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 6,46 - 6,61 (m, 3 H) 6,95 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 3 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 11,65 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

- 40 5-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metoxi-benzamida

Ejemplo 321A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida

- 45 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

- 50 Ejemplo 321B

5-Cloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metoxi-benzamida

- 55 El producto del Ejemplo 321A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 321 A por el producto del Ejemplo 255c para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (t, J = 6,07 Hz, 6 H) 3,20 - 3,35 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 6,65 - 6,72 (m, 2 H) 7,07 - 7,29 (m, 4 H) 7,51 - 7,59 (m, 3 H) 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 322

- 65 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 3-hidroxi-piridin-2-carboxílico

Ejemplo 322A

[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 3-hidroxi-piridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3-hidroxi-piridin-2-carbonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3-hidroxi-piridin-2-carbonilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

10 Ejemplo 322B

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 3-hidroxi-piridin-2-carboxílico

- 15 El producto del Ejemplo 322A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 322A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,23 - 3,34 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 4,41 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 4,41 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 323

- 25 2-Hidroxi-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-nicotinamida

Ejemplo 323A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-hidroxi-nicotinamida

- 30 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con 2-hidroxi-nicotinoilo cloruro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 2-hidroxinicotinoilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

35 Ejemplo 323B

2-Hidroxi-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-nicotinamida

- 40 El producto del Ejemplo 323A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 323A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,23 - 3,40 (m, 1 H) 6,58 (t, J = 6,25 Hz, 1 H) 6,66 - 6,74 (m, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 3 H) 7,56 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,43 (dd, J = 6,99, 2,21 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,80 (d, 1 H) 11,71 (d, 1 H) 12,34 (s, 1 H) 12,79 (d, J = 6,62 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 324

- 50 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metil-benzamida

Ejemplo 324A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metil-benzamida

- 55 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3-metilbenzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 3-metilbenzoilo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título

60 Ejemplo 324B

N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metil-benzamida

- 65 El producto del Ejemplo 324A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 324A para proporcionar el

producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 325

5

4-Dimetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Ejemplo 325A

10 N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-dimetilamino-benzamida

El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carbonilo por cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los

15

Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 325B

20

4-Dimetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 325A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 325A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,00 (s, 6 H) 3,24 - 3,37 (m, 1 H) 6,67 (d, 2 H) 6,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,13 (d, 2 H) 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H). (ESI⁺) m/z 551 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 326

30

4-Dimetilamino-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 325A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 325A y sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 9B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3 H) 2,94 (s, 6 H) 6,61 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,79 (m, 4 H) 8,01 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H); MS (ESI⁻) m/z 522 (M-H)⁻.

35

40

Ejemplo 327

3,4-Dicloro-N-[4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

45

El producto del Ejemplo 305A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 29A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 305A y sustituyendo el producto del Ejemplo 29A por el producto del Ejemplo 8E para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,69 (d, 2 H) 7,16 - 7,20 (m, 3 H) 7,62 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, J = 8,36, 1,88, 1,88 Hz, 2H) 8,03 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,05 (d, 1 H) 9,17 (d, 1 H) 10,61 (s, 1 H).; MS (ESI⁺) m/z 535 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 328

55

4-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

El producto del Ejemplo 247d se hizo reaccionar con pentametilbenceno en ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43F sustituyendo el producto del Ejemplo 43F por el producto del Ejemplo 247d para proporcionar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,24 - 1,40 (m, 6 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 6,60 - 6,72 (m, 2 H) 6,75 - 6,88 (m, 2 H) 6,91 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 3 H) 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H), 10,94 (s a, 1H); MS (ESI⁺) m/z 570/572 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 329

3-Bromo-N-[4-(4-hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

- 5 El producto del Ejemplo 248b se hizo reaccionar con pentametilbenceno en ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43F sustituyendo el producto del Ejemplo 248b por el producto del Ejemplo 43F para proporcionar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,14-3,26 (m, 1 H) 6,59 - 6,74 (m, 2 H) 6,75 - 6,85 (m, 2 H) 6,83 - 6,94 (m, 1 H) 7,51 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,79 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 570/572 (M+H)⁺.

Ejemplo 330

- 15 N-[4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

Ejemplo 330A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

- 20 Una solución de hidroquinona se calentó en una atmósfera de nitrógeno. Una solución del producto del Ejemplo 114A se añadió gota a gota. Después, la mezcla se agitó, se enfrió, se vertió en agua y se ajustó el pH. La mezcla se extrajo, se lavó y se concentró para proporcionar N-[4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-nitro-fenil]-3-trifluorometil-benzamida que se redujo para proporcionar el producto del título.

- 25 Ejemplo 330B

N-[4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

- 30 El producto del Ejemplo 330A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 330A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,28 (dt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 2 H), 6,82 - 6,86 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H), 7,77 - 7,89 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,24 - 8,31 (m, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H), 11,47 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 331

- 40 N-[4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

Ejemplo 331A

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-4-metoxi-benzamida

- 45 Se hizo reaccionar N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-4-metoxi-benzamida (del Ejemplo 314A) con hidroquinona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 330A para proporcionar N-[4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-nitro-fenil]-4-metoxi-benzamida que se redujo para proporcionar el producto del título.

- 50 Ejemplo 331B

N-[4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

- 55 El producto del Ejemplo 331A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 331A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,21 - 3,34 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 6,67 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,06 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 332

- 65 El producto del Ejemplo 17B se hizo reaccionar con bis-(éster terc-butílico del ácido carbámico)-tiourea, cloruro de mercurio y trietilamina en dimetilformamida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el

producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 1,51 (s, 9 H) 3,16-3,29 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 3 H) 7,92 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,02 - 8,10 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 11,00 (s, 1 H) 11,30 (s, 1 H).

5

Ejemplo 333

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-guanidino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

10 El producto del Ejemplo 332 se hizo reaccionar con una solución al 50% de ácido trifluoroacético en diclorometano durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la retirada de la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol/cloroformo como eluyente para proporcionar el producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,18 - 3,30 (m, 1 H) 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,58 (s, 4 H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,46, 1,10 Hz, 1 H) 8,07 (dd, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 2 H) 8,51 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 11,02 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 628 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 334

20 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metilbenzamida

Ejemplo 334A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

25

se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3-metilbenzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de 3-metilbenzoilo por cloruro de tiofeno-2-carbonilo para proporcionar N-(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-3-metil-benzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

30

Ejemplo 334B

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metilbenzamida

35 El producto del Ejemplo 334A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 334A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 3,19 - 3,34 (m, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 4 H), 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 7,67 - 7,78 (m, 3 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 505 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 335

45

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

Ejemplo 335A

50 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-metoxi-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 4-metoxibenzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de tiofeno-2-carbonilo por cloruro de 4-metoxibenzoilo para proporcionar N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-4-metoxi-benzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

55

Ejemplo 335B

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metoxibenzamida

60

El producto del Ejemplo 335A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 335A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxi-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,20 - 3,33 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H)

65

6,91 - 6,97 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 7,70 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 521 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 336

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxibenzamida

Ejemplo 336A

10

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-metoxi-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3-metoxibenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de tiofeno-2-carbonilo por cloruro de 3-metoxibenzoílo para proporcionar N-(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-3-metoxi-benzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

15

Ejemplo 336B

20

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metoxibenzamida

El producto del Ejemplo 336A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 336A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metoxi-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,21 - 3,34 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 6,90 - 7,22 (m, 6 H) 7,38 - 7,58 (m, 4 H) 7,70 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J = 21,69, 2,57 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 11,44 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 521 (M+H)⁺.

25

30

Ejemplo 337

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2,5-difluorobenzamida

35

Ejemplo 337A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(2,5-difluoro-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 2,5-difluorobenzoílo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de tiofeno-2-carbonilo por cloruro de 2,5-difluorobenzoílo para proporcionar 2,5-difluoro-N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-benzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

40

45 Ejemplo 337B

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2,5-difluorobenzamida

El producto del Ejemplo 337A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 337A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2,5-difluoro-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título en forma de una sal clorhidrato. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,28 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H); MS (ESI⁺) m/z 527 (M+H)⁺.

50

55

Ejemplo 338

60

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-fluorobenzamida

Ejemplo 338A

65

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(2-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

Se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 2-fluorobenzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de tiofeno-2-carbonilo por cloruro de 2-fluorobenzoilo para proporcionar 2-fluoro-N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-benzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

5 Ejemplo 338B

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-fluorobenzamida

10 El producto del Ejemplo 338A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 338A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título en forma de una sal clorhidrato. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,27 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,55-7,73 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H), 11,97 (s a, 1H); MS (ESI⁺) m/z 509 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 339

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

Ejemplo 339A

25 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

30 Se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de tiofeno-2-carbonilo por cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo para proporcionar N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-3,5-bis-trifluorometilbenzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 339B

35 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

40 El producto del Ejemplo 339A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 339A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,20 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 627 (M+H)⁺.

Ejemplo 340

50 N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

Ejemplo 340A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

55 Se hizo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-benzoilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256a sustituyendo cloruro de tiofeno-2-carbonilo por cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-benzoilo para proporcionar N-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida que después se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 256b y 256c para proporcionar el producto del título.

60 Ejemplo 340B

N-[4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

65 El producto del Ejemplo 340A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256d sustituyendo el producto del Ejemplo 256c por el producto del Ejemplo 340A para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-

ilamino)-fenoxil]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 256e para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,20 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,98 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,13 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 341

10 4,4'-(4,4'-carbonilbis(azanedil)bis(4,1-fenileno)bis(sulfanedil))bis(N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida)

El producto del Ejemplo 17B (1 equiv.) se calentó a 60 °C con [bis(triclorometil)carbonato de trifosgeno, 0,33 equiv.] en THF durante 3 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el isocianato en bruto resultante que se disolvió en THF y se añadió el producto del Ejemplo 17B (1 equiv.). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 3 horas seguido de la retirada del disolvente al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 12 H), 3,19 - 3,34 (m, J = 6,99 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,52 - 7,59 (m, 4 H), 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,95 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 4 H), 8,12 - 8,21 (m, 2 H), 8,51 (d, J = 2,57 Hz, 2 H), 8,79 (s, 2 H), 8,97 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 9,12 (s, 2 H), 10,99 (s, 2 H), 11,29 (s, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 1199 (M+H)⁺.

Ejemplo 342

25 {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 342A

30 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo se hizo reaccionar con 5-bromo-piridin-2-ilamina para producir N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, que se trató secuencialmente usando los procedimientos de los Ejemplos 13A, 268B y 268C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 342B

40 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una mezcla de del producto del Ejemplo 342A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 342C

50 {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido piperidin-1-carboxílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 342B (1 equiv.), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2 equiv.) y piperidina (10 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,43 - 1,64 (m, 6 H), 3,22 - 3,37 (m, 5 H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 2 H), 8,14 - 8,18 (m, 1 H), 8,50 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,98 (s, 1 H), 11,24 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 697 (M+H)⁺.

Ejemplo 343

-[4-(3-Bencil-ureido)-fenilsulfanil]-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El producto del Ejemplo 342B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 342C sustituyendo piperidina por bencilamina para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ

ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,18 - 3,38 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 5,88 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,20 - 7,40 (m, 7 H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 10,99 (s, 1 H), 11,36 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 719/721 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 344

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-pentil-ureido)-fenilsulfamil]benzamida

10 El producto del Ejemplo 342B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 342C sustituyendo piperidina por 1-aminopentano para proporcionar el producto en bruto que se purificó por H PLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,83 - 0,92 (m, 3 H), 1,21 -1,32 (m, 4 H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 3,08 (c, J = 6,62 Hz, 2 H), 3,20 - 3,35 (m, 1 H), 6,24 (t, J = 5,70 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 9,01, 2,39 Hz, 2 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 10,98 (s, 1 H), 11,25 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 699/701 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 345

20

N-[4-(4-Dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

Ejemplo 345A

25 N-[3-Amino-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

El producto del Ejemplo 114A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114B sustituyendo 4-hidroxitiofenol por 4-dimetilamino-bencenotiol seguido de reducción del grupo nitro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114C para proporcionar el producto del título.

30

Ejemplo 345B

N-[4-(4-Dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

35 Una mezcla del producto del Ejemplo 345A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,88 (s, 6 H), 3,17-3,28 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,78 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 8,18 - 8,33 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 699/701 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 346

45

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 346A

50 3-Amino-N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo se hizo reaccionar con 5-bromo-piridin-2-ilamina para producir N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, seguido de reacción de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114B sustituyendo 4-hidroxitiofenol por 4-dimetilamino-bencenotiol seguido de reducción del grupo nitro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114C para proporcionar el producto del título

55

Ejemplo 346B

60 N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Una mezcla de del producto del Ejemplo 346A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,95 (s, 6 H) 3,24 (m, 1 H) 6,77 (d, J = 9,19 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,65 (d, J =

65

8,82 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,10 (m, 3 H) 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 614/616 (M+H)⁺.

Ejemplo 347

5

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

10 Una mezcla del producto del Ejemplo 17B y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,26 Hz, 6 H) 1,34 (d, J = 6,98 Hz, 6 H) 3,10-3,32 (m, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,66 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,93 (dd, J = 7,17, 1,65 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,06 (dd, J = 9,19, 2,20 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 15 8,18 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,50 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,54 - 8,66 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,83 - 8,91 (m, 1 H) 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,99 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 757/759 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

20 N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-pirrol-1-il-fenilsulfanil)-benzamida

A una mezcla del producto del Ejemplo 17B (1 equiv.) y dialdehído succínico (40% en agua) (3 equiv.) en una mezcla 1/1 de tolueno/metanol se le añadieron tamices moleculares 4a y ácido acético (0,05 equiv.). La mezcla se calentó a 75 °C durante 30 horas seguido de la retirada de los tamices moleculares 4a y el disolvente al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,24 (m, 1H), 6,29 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 22 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 636/638 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 349

4-[6-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-tiazol-2-il-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

35 Ejemplo 349A

-Cloro-6-nitro-2-tiazol-2-il-benzooxazol

40 En un matraz equipado con una columna Vigreux se añadieron 2-amino-4-cloro-5-nitro-fenol, tiazol-2-carbaldehído, Darco KB y xilenos. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche y la mezcla se enfrió, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en Et₂O para producir 4,76 g (63%) de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 349B

45

4-(6-Amino-2-tiazol-2-il-benzooxazol-5-ilsulfanil)-fenol

50 En un matraz equipado con una barra de agitación magnética y una columna Vigreux se añadieron el producto del Ejemplo 349A, 4-mercaptofenol, carbonato potásico y etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas seguido de la adición de dicloruro de estaño mientras la mezcla se mantenía a 70 °C. Después de calentar durante una noche, la mezcla se enfrió y se filtró a través de sílice, eluyendo con CH₃OH al 10%/CHCl₃. Después, la capa orgánica se concentró al vacío y se sometió a purificación por cromatografía en columna de fase inversa (C-18) (CH₃CN del 3% al 100%/H₂O con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título

55 Ejemplo 349C

4-[6-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-tiazol-2-il-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

60 Una mezcla del producto del Ejemplo 349B y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,18 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,79-2,91 (m, 1 H) 6,58 (d, J = 7,72 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 9,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 513 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 350

4-[6-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-fenil-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

5 Ejemplo 350A

4-(6-Amino-2-fenil-benzooxazol-5-ilsulfanil)-fenol

10 En un matraz equipado con una columna Vigreux se añadieron 2-amino-4-cloro-5-nitro-fenol, benzaldehído, Darco KB y xilenos. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche y la mezcla se enfrió, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en Et₂O para producir 5-cloro-6-nitro-2-fenil-benzooxazol que se sometió al procedimiento del Ejemplo 349B sustituyendo el producto del Ejemplo 349A por 5-cloro-6-nitro-2-fenil-benzooxazol para proporcionar el producto del título.

15 Ejemplo 350B

4-[6-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-fenil-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

20 Una mezcla del producto del Ejemplo 350A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó un baño de aceite a 130 °C durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,20 - 3,30 (m, 1 H) 6,80 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,58 - 7,68 (m, 5 H) 7,75 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,18 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 351

30 (3-Bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo 351A

35 Éster etílico del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de ácido nítrico fumante (75 ml) se enfrió a 10 °C seguido de la adición de éster etílico del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (15 g, 78,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 10 °C seguido de la adición de hielo agua. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo y se secó, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice para proporcionar 10,29 g (55%) del producto del título.

Ejemplo 351B

45 Éster etílico del ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 351A (1 equiv.) y 4-mercaptofenol (1 equiv.) se disolvieron en dimetilformamida y se añadió carbonato de cesio (5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La solución se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título.

50 Ejemplo 351C

Ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

55 El producto del Ejemplo 351B (1 equiv.) se disolvió en una mezcla 3/1 de metanol/agua seguido de la adición de hidróxido de litio (5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas seguido de la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N hasta que el pH de la solución fue de 2. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título.

60 Ejemplo 351D

(3-Bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

65 El producto del Ejemplo 351C se disolvió en diclorometano seguido de la adición de una solución de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de dimetilformamida. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas

seguido de la adición de 3-bromoanilina y piridina. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas seguido de la adición de agua y extracción de la solución con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título.

5

Ejemplo 351E

(3-Bromo-fenil)-amida del ácido 4-amino-5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

10 Una solución del producto del Ejemplo 351D (1 equiv.), polvo de hierro (5 equiv.) y cloruro de amonio (3 equiv.) en una mezcla de tetrahidrofurano, agua y etanol se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite, que se lavó con etanol, y el filtrado resultante se concentró al vacío. Después, el material se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título.

15

Ejemplo 351F

(3-Bromofenil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

20

Una mezcla del producto del Ejemplo 351E y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (cc, 1 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,23 - 7,42 (m, 4 H) 7,61 - 7,72 (m, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 11,13 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 594 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 352

30

(3-Bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 351E y el producto del Ejemplo 9B en ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 4 H) 7,62 - 7,76 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,78 (s; 1 H) 8,86 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 565 (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 353

Fenilamida del ácido 5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

45

Fenilamida del ácido 4-amino-5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

El producto del Ejemplo 351C se hizo reaccionar con anilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 351D sustituyendo 3-bromoanilina por anilina seguido de reducción del grupo nitro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 351E para proporcionar el producto del título.

50

Ejemplo 353B

55

Una mezcla de del producto del Ejemplo 353A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (cc, 1 H) 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,23 - 7,42 (m, 4 H) 7,61 - 7,72 (m, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 11,13 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 514 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 354

Fenilamida del ácido 4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-5-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

5 Una mezcla de del producto del Ejemplo 353A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó lentamente en un baño de aceite (durante 20 minutos) de temperatura ambiente a 130 °C, después se mantuvo a esta temperatura durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,56 (s, 6 H) 6,75 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,11 (t, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,26 - 7,44 (m, 4 H) 7,68 (d, J = 7,72 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,02 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 11,26 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 530 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 355

(3-Bromofenil)-amida del ácido 5-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

20 Ejemplo 355A

(3-Bromo-fenil)-amida del ácido 4-amino-5-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

25 El producto del Ejemplo 351B se hizo reaccionar con 3-mercaptofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 351C sustituyendo 4-mercaptofenol por 3-mercaptofenol seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 351D y 828E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 355B

30 (3-Bromofenil)-amida del ácido 5-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

35 Una mezcla de del producto del Ejemplo 355A y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1 H) 6,66 (m, 3 H) 7,08 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,72 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,85 (d, j=8,46 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 592/594 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 356

45 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[5-(3-bromo-fenilcarbamoil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-ilsulfanil]-fenil}-carbámico

Ejemplo 356A

Ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

50 El producto del Ejemplo 351A (1 equiv.) se disolvió en una mezcla 3/1 de metanol/agua seguido de la adición de hidróxido de litio (5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas seguido de la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N hasta que el pH de la solución fue de 2. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título.

55 Ejemplo 356B

(3-Bromo-fenil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

60 El producto del Ejemplo 356A se disolvió en diclorometano seguido de la adición de una solución de cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de dimetilformamida. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas seguido de la retirada del disolvente al vacío. Después, el residuo se disolvió en tolueno y se añadió 3-bromoanilina. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas seguido de la adición de hexanos y filtración a través de un papel de filtro, seguido de concentración del filtrado al vacío para proporcionar el producto del título.

65

Ejemplo 356C

(3-Bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenilsulfanil)-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

- 5 El producto del Ejemplo 356B se disolvió en dimetilformamida y se añadió 4-aminofenol seguido de carbonato de cesio. La solución resultante se agitó durante 3 horas seguida de disolución de la solución con agua, seguido de la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N hasta que el pH de la solución fue 3. El sólido que se formó se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto del título.

10 Ejemplo 356D

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[3-amino-5-(3-bromo-fenilcarbamoil)-tiofen-2-ilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 15 Al producto del Ejemplo 356C disuelto en diclorometano se le añadió piridina, seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo. La solución resultante se agitó durante 4 horas y después se concentró al vacío. Después, la mezcla se vertió en agua, el pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, la solución resultante se agitó durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió y se secó, seguido de reducción del grupo nitro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 356E para proporcionar el producto del título.

20 Ejemplo 356E

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[5-(3-bromo-fenilcarbamoil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-ilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 25 Una mezcla del producto del Ejemplo 356D y el producto del Ejemplo 8E en ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 130 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,13 - 3,28 (m, 1 H) 4,93 (s, 2 H) 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,32 (d, J = 6,25 Hz, 2 H) 7,47 (d, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,70 (dt, J = 4,50, 2,39 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 11,96 (s, 2 H).

Ejemplo 357

- 35 (3-Bromofenil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

- 40 El producto del Ejemplo 356E (1 equiv.) se disolvió en THF/agua, seguido de la adición de hidróxido sódico acuoso 1 N (3 equiv.), la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, seguido de la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,30 (dc, J = 6,89 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 2 H) 7,67 (dt, J = 4,32, 2,39 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H).

45 Ejemplo 358

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-fenilsulfanil}-benzamida

50 Ejemplo 358A

Ácido 4-(3,7,12-triformiloxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico

- 55 Se preparó de acuerdo con el procedimiento de JACS 57 1393 (1935). Una solución de ácido cólico (5,00 g, 12,24 mmol) en ácido fórmico al 96% (10 ml) se calentó a 55 °C durante 5 horas, después se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria a 55°. La espuma de color blanco se recogió en etanol al 95% en ebullición (50 ml) y se trató con agua (60 ml) a una proporción tal, que la solución se mantuvo. La solución se agitó magnéticamente según se dejaba enfriar a temperatura ambiente, después se dejó que la mezcla reposara durante una noche. El sólido de color blanco se recogió por filtración al vacío y se lavó con una mezcla de etanol al 95% (10 ml) y agua (8,3 ml); el lavado se repitió una vez. El secado en un horno de vacío a 80 °C durante 2 horas proporcionó el compuesto del título (4,683 g, 9,51 mmol, 78%).

65 Ejemplo 358B

17-(3-{4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilcarbamoil}-

1-metil-propil)-3,7-diformiloxi-10,13-dimetilhexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-12-il éster del ácido fórmico

Una solución del producto del Ejemplo 358A (200 mg, 0,406 mmol) en benceno anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,40 ml, 4,588 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, se co-evaporó con cloruro de metileno y se secó al vacío para dar una espuma de color blanco. Una solución del cloruro de ácido de tetrahidrofurano anhidro (2,5 ml) se añadió a una suspensión del producto del Ejemplo 17B (158,7 mg, 0,2706 mmol) y piridina (0,20 ml, 2,47 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante tres horas, después se evaporó por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol del 3% al 4%/cloruro de metileno, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (167 mg, 0,157 mmol, 58%).

Ejemplo 358C

15 N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-fenilsulfanil}-benzamida

El producto del Ejemplo 358B (162 mg, 0,1527 mmol) se suspendió en metanol (2 ml) y se trató con hidróxido sódico al 10% en metanol (2 ml), se sonicó brevemente para conseguir la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). El pH del extracto acuoso se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol del 8% al 10%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (137 mg, 0,140 mmol, 92%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,60 (s, 3 H) 0,81 (s, 3 H) 0,98 (d, J = 5,88 Hz, 3 H) 1,12 - 2,52 (m, 24 H) 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,12 - 3,31 (m, 2 H) 3,55 - 3,69 (m, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 4,02 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 4,13 (d, J = 3,68 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 4,41 Hz, 1 H) 6,89 - 7,05 (m, 1 H) 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,81 - 7,95 (m, 1 H) 8,01 - 8,12 (m, 2 H) 8,16 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,53 - 8,67 (m, 1 H) 8,76 - 8,96 (m, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 10,21 (s a, 1 H) 10,97 (s a, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 977/979 (M+H)⁺.

Ejemplo 359

35 Éster metílico del ácido 4-(3-(4-[(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilcarbamoiloxi)-7,12-dihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico

Una suspensión del producto del Ejemplo 17B (100 mg, 0,1705 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con piridina anhidra (0,041 ml, 0,512 mmol) y una solución de (24)-metil éster del ácido 7α,12α-dihidroxi-3α-clorocarboniloxi-5α-colanoico (124 mg, 0,256 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento en JACS 119(4) 640 (1997)), en tetrahidrofurano (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol del 3% al 4%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, 0,104 mmol, 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,60 (s, 3 H) 0,86 (s, 3 H) 0,92 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 0,96 - 2,64 (m, 24 H) 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,15-3,32 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 4,12 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 4,16 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 4,35 - 4,55 (m, 1 H) 6,94 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 2 H) 8,13 - 8,22 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 10,97 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 1035/1037 (M+H)⁺.

Ejemplo 360

55 [4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico

Ejemplo 360A

[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico

60 El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitro-fenilamina con cloruro de 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxilico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255a sustituyendo cloruro de furan-2-carboxilico por cloruro de 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxilico seguido de reacción del material resultante de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 255b y 255c para proporcionar el producto del título.

65

Ejemplo 360B

[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico

5 El producto del Ejemplo 360A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 8E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 255d sustituyendo el producto del Ejemplo 255c por el producto del Ejemplo 360A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,51 -1,80 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,20-2,41 (m, 1H), 2,64 (t a, J = 4,0 Hz, 1H), 3,21 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 361

15 {4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenilamida del ácido piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 361C

20 4-(4-Amino-fenoxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

25 Una mezcla de 4-(4-aminofenoxi)-N-(4-bromofenil)-3-nitrobenzamida (3,55 g, 0,01 mol), 4-aminofenol (1,09 g, 0,01 mol), hidróxido potásico (1,12 g, 0,02 mol) y 10 ml de DMSO en un tubo para microondas cerrado herméticamente se calentó mediante microondas a 100 °C durante 25 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 300 ml de agua y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,2 g, 98%).

Ejemplo 361D

30 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenoxi]-fenil}-carbámico

35 A una mezcla del producto del Ejemplo 361C (4,2 g, 9,8 mmol) y piridina (1,6 g, 1,62 ml, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (2,29 g, 10,8 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, se concentró y el residuo se vertió en 200 ml de agua, ajustando el pH a 5 con HCl 1 M. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para dar el compuesto del título (6,0 g, 98%).

Ejemplo 361E

40 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

45 Una mezcla del producto del Ejemplo 361D (6,0 g, 10,0 mmol), polvo de hierro (2,8 g, 50 mmol, 5 equiv, de Acros, reducido electrolíticamente, reactivo, polvo) y cloruro de amonio (0,81 g, 15,0 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano/etanol/agua (60/60/20 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, enjuagando el lecho de Celite con 50 ml de etanol. El filtrado resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (4,71 g, 83%) en forma de un sólido de color castaño.

Ejemplo 361F

55 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-carbámico

60 Una mezcla de los productos del Ejemplo 361E (2,39 g, 4,2 mmol) y Ejemplo 8E (N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina) (0,91 g, 4,2 mmol) en 10 ml de ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). Después, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 64%) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI⁺) m/z 743/745 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,10 - 3,27 (m, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 6,93 - 7,05 (m, 3 H), 7,39 - 7,62 (m, 5 H), 7,77 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 10,35 (s, 2 H).

Ejemplo 361G

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico

5 El producto del Ejemplo 361F (74 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno (30 µl, 0,2 mmol) y piperidina (85 mg, 1,0 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (0,04 g, 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 1,42 - 1,66 (m, 6 H), 3,22 - 3,32 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 4 H), 6,98 (t, J = 9,01 Hz, 3 H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 680/682 (M+H)⁺.

Ejemplo 362

20 N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-ciclopentil-ureido)-fenoxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 361G sustituyendo piperidina por ciclopentilamina (85 mg, 1,0 mmol) para dar una sal de ácido trifluoroacético (42 mg, 62%). (ESI⁺) m/z 680/682 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,34-1,43 (m, 2 H), 1,46-1,71 (m, 4 H), 1,74- 1,92 (m, 2 H), 3,12 - 3,31 (m, 1 M, 3,78 - 4,00 (m, 1 H), 6,14 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, J = 9,01, 2,76 Hz, 3 H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,18 (s, 1 H).

Ejemplo 363

30 4-[4-(3-Bencil-ureido)-fenoxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 361G sustituyendo piperidina por bencilamina (107 mg, 1,0 mmol) para dar una sal de ácido trifluoroacético (45 mg, 64%). (ESI⁺) m/z 702/704 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,18 - 3,35 (m, 1 H), 4,29 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 6,61 (t, J = 6,07 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,17 - 7,38 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,52 - 7,56 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

Ejemplo 364

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

Ejemplo 364A

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

50 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo (22,0 g, 0,1 mol) y 2-amino-5-bromopiridina (17,3 g, 0,1 mol) en tolueno (250 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, permitiendo que escapara HCl del el recipiente de reacción a través de una abertura, condensador refrigerado con agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (200 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (33,9 g, 95%).

Ejemplo 364B

55 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 364A (24,2 g, 0,0678 mol), 4-amino-benzenotiol (12,7 g, 0,102 mol, 1,5 equiv.) y acetato sódico trihidrato (46,1 g, 0,339 mol, 5,0 equiv.) en 500 ml de etanol se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno con agitación durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron 200 ml de agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (29,8 g, 99%).

Ejemplo 364C

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 5 Una mezcla del producto del Ejemplo 364B (27,5 g, 0,0618 mol) y piridina (7,73 g, 7,50 ml, 0,0927 mol, 1,5 equiv.) en diclorometano (500 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió lentamente, gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (17,0 g, 10,8 ml, 0,0803 mol, 1,3 equiv.) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo durante el cual el producto precipitó en forma de un sólido de color amarillo. La mezcla se filtró y la torta de filtro se aclaró con diclorometano (100 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (35,3 g, 92%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 364D

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 15 Una mezcla del producto del Ejemplo 364C (1,63 g, 2,63 mmol), polvo de hierro (0,737 g, 13,1 mmol, 5 equiv., de Acros, reducido electrolíticamente, reactivo, polvo) y cloruro de amonio (0,211 g, 3,94 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano/etanol/agua (30/30/10 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, enjuagando el lecho de Celite con 50 ml de etanol. El filtrado resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,48 g, 95%) en forma de un sólido de color débilmente amarillo.

Ejemplo 364E

2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 30 Una mezcla de los productos del Ejemplo 364D (3,05 g, 5,16 mmol) y Ejemplo 8E (N¹-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina) (1,34 g, 6,20 mmol, 1,2 equiv.) en 25 ml de ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). Después, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,10 g, 79%) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI⁺) m/z 762/764 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,59 (s, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,01 - 8,10 (m, 3 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 10,23 (s; 1 H), 10,40 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H).

40

Ejemplo 365

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-((R)-1-feniletíl)-ureido]-fenilsulfanil}-benzamida

45

- El producto del Ejemplo 364E (152 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno (60 µl, 0,4 mmol) y (R)-(+)-α-metilbencilamina (121 mg, 1,0 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%: acetato amónico acuoso (10 mM) durante 12 min (tiempo de realización 15 min) a un caudal de 70 ml/min para dar el compuesto del título (21 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,40 (d, J = 6,62 Hz, 3 H) 3,22 (m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 6,90 (s, a, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,35 (m, 6 H) 7,48 (m, 2 H) 7,63 (s, a, 1 H) 7,86 (s, a, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,86 (s, a, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 733 735 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 366

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-((S)-1-feniletíl)-ureido]fenilsulfanil}-benzamida

60

- El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-α-metilbencilamina por (S)-(-)-α-metilbencilamina (121 mg, 1,0 mmol) para dar un sólido de color amarillo (29 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,40 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,22 (m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 6,72 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,34 (m, 6 H) 7,48 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,86 (d, J =

65

8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 733, 735 (M+H)⁺.

Ejemplo 367

5

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-tiofen-2-ilmetil-ureido)-fenilsulfanil]-benzamida

10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-d-metilbencilamina por 2-tiofenometilamina (113 mg, 1,0 mmol) para dar un sólido de color amarillo (57 mg, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,21 (m, 1 H) 4,47 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 6,78 (t, J = 6,07 Hz, 1 H) 6,95 (m, 3 H) 7,37 (m, 3 H) 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (m, 2 H) 10,19 (s, 1 H) 10,96 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 725, 727 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 368

20

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-tiofen-3-ilmetil-ureido)-fenilsulfanil]-benzamida

25 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-a-metilbencilamina por 3-tiofenometilamina (113 mg, 1,0 mmol) para dar un sólido de color amarillo (31 mg, 21%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,22 (m, 1 H) 4,29 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 6,66 (t, J = 5,70 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,07 (dd, J = 4,80 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 7,35 (m, 3 H) 7,50 (m, 3 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 10,96 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 725 727 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 369

30

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-(3-furan-2-ilmetil-ureido)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

35 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)- a-metilbencilamina por 2-furfurilamina (97 mg, 1,0 mmol) para dar un sólido de color amarillo (19 mg, 13%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,22 (m, 1 H) 4,30 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 6,26 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J = 3,31; 1,84 Hz, 1 H) 6,65 (t, J = 5,70 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,59 (dd, J = 1,84 Hz, 0,99 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 10,96 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 709, 711 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 370

45

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-(3-furan-3-ilmetil-ureido)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)- a-metilbencilamina por 3-furfurilamina (97 mg, 1,0 mmol) para dar un sólido de color amarillo (58 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,22 (m, 1 H) 4,13 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 6,46 (m, 1 H) 6,52 (t, J = 5,88 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,61 (m, 3 H) 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 10,96 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 709, 711 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 371

55

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-[3-(2-etoxi-etil)-ureido]-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

60 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)- a-metilbencilamina por 2-etoxietilamina (89 mg, 1,0 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (60 mg, 37%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,14 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 3 H) 3,46 (m, 4 H) 6,29 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,50

65

(d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1H) 8,84 (s, 1 H) 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,99 (s, 1 H) 11,34 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 701, 703 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

5

Éster bencílico del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-a -metilbencilamina por alcohol bencílico (108 mg, 1,0 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,40 (m, 7 H) 7,54 (m, 2 H) 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H) 11,16 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 720, 722 (M+H)⁺.

Ejemplo 373

20

Tiofen-2-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-a -metilbencilamina por 2-tiofeno metanol (114 mg, 1,0 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partículas de 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (33 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 7,04 (m, 2 H) 7,22 (m, 1 H) 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,58 (dd, J = 5,13, 1,83 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,51 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 11,01 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 726, 728 (M+H)⁺.

Ejemplo 374

35

Éster butílico del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-a -metilbencilamina por 1-butanol (74 mg, 1,0 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partículas de 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (42 mg, 26%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,37 (m, 8 H) 1,61 (m, 2 H) 3,26 (m, 1 H) 4,10 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,87 (s, 1 H) 10,99 (s, 1 H) 11,20 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 686, 688 (M+H)⁺.

Ejemplo 375

50

Tetrahydro-furan-2-ilmetil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)-a-metilbencilamina por tetrahydrofurano-2-il-metanol (101 mg, 1,0 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (89 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,60 (m, 1 H) 1,82 (m, 2H) 1,94 (m, 1 H) 3,26 (m, 1 H) 3,66 (m, 1 H) 3,77 (m, 1 H) 4,05 (m, 3 H) 6,99 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,78 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 714, 716 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 376

2-(2-Metoxi-etoxi)-etil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)- a -metilbencilamina por 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol (72 mg, 0,6 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (38 mg, rendimiento del 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,13 - 3,27 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,42 - 3,48 (m, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 4,19 - 4,24 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 6,25 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 2 H), 8,12 - 8,20 (m, 1 H), 8,50 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H), 10,96 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 732, 734 (M+H).

Ejemplo 377

4,4'-(4,4'-carbonilbis(azanedil)bis(4,1-fenileno)bis(sulfanedil))bis(N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida)

20 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 365 sustituyendo (R)-(+)- a -metilbencilamina por el producto del Ejemplo 17 (120 mg, 0,2 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 minutos (tiempo de realización de 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido bistrifluoroacético (30 mg, rendimiento del 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 12 H), 3,19 - 3,34 (m, J = 6,99 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,52 - 7,59 (m, 4 H), 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,95 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 4 H), 8,12 - 8,21 (m, 2 H), 8,51 (d, J = 2,57 Hz, 2 H), 8,79 (s, 2 H), 8,97 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 9,12 (s, 2 H), 10,99 (s, 2 H), 11,29 (s, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 1199 (M+H)⁺.

Ejemplo 378

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-propilaminofenilsulfanil)-benzamida

35 Al producto del Ejemplo 17B (586 mg, 1,0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (844 mg, 4,0 mmol) en diclorometano/metanol (50 ml, 9:1) se le añadió propionaldehído (218 µl, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se evaporó. El residuo se repartió entre solución saturada de carbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (99:1) para dar el compuesto del título (207 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,24 (m, 1 H) 6,16 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 628, 630 (M+H)⁺.

Ejemplo 379

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(etil-propilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

50 Al producto del Ejemplo 378 (31 mg, 0,05 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (414 mg, 2,0 mmol) en diclorometano/metanol (5 ml, 9:1) se le añadió acetaldehído (112 µl, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó. El residuo se repartió entre solución saturada de carbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (99:1) para dar el compuesto del título (25 mg, 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,55 (m, 2 H) 3,24 (m, 3 H) 3,38 (c, J = 6,99 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 656, 658 (M+H)⁺.

Ejemplo 380

4-[4-Benzoilamino-fenilsulfanil]-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

65

A una solución del producto del Ejemplo 17B (117 mg, 0,2 mmol) y ácido benzoico (28 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazln-4(3H)-ona (72 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se vertió en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna Waters Symmetry C8 eluyendo con ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/metanol (90/10) a trifluoroacético al 0,1% en agua/metanol (5/95) para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,29 (m, 1 H) 7,16 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,57 (m, 3 H) 7,84 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,94 (m, 3 H) 8,01 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 8,17 (m, 1H) 8,51 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1H) 9,01 (d, J = 8,46 Hz, H) 10,41 (s, 1 H) 11,04 (s, 1 H) 11,74 (s, 1H); ESI⁺ m/z 690, 692 (M+H)⁺.

Ejemplo 381

15 N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-[4-(2-etoxi-acetilamino)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 380 sustituyendo ácido benzoico por ácido etoxiacético (23 mg, 0,22 mmol) para dar una sal de ácido trifluoroacético (40 mg, 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,19 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 3,57 (c, J = 6,99 Hz, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,06 (m, 2 H) 8,16 (m, 1 H) 8,51 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,92 (s, 1 H) 11,00 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H); (ESI⁺ ml) 672,674 (M+H)⁺.

Ejemplo 382

N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-[4-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

30 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 380 sustituyendo ácido benzoico por ácido 2,4-dimetoxifenilacético (43 mg, 0,22 mmol) para dar una sal de ácido trifluoroacético (21 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1H) 3,56 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 6,49 (dd, J = 8,09, 2,57 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,69 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,18 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 764 766 (M+H)⁺.

Ejemplo 383

40 N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-[4-[2-(4-hidroximetil-fenil)-acetilamino]-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirimidin-4-ilamino)-benzamida

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 380 sustituyendo ácido benzoico por ácido 4-hidroximetilfenilacético (37 mg, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (19 mg, 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 135 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1 H) 3,63 (s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,28 (m, 4 H) 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,68 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,99 (s, 1 H); (ESI⁺) m/z 734, 736 (M+H)⁺.

Ejemplo 384

[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico

Ejemplo 384A

Cloruro de 5-bromo-piridin-2-carbonilo

A una solución de ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (1,5 g, 7,42 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DMF cat. (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,64 ml, 8,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y después se calentó a reflujo durante 0,5 h. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida para dar la sal clorhidrato del cloruro de ácido (1,85 g, 97%). Esta sal clorhidrato del cloruro de ácido se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 384B

65 (4-Fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico

5 A una solución de 4-fluoro-3-nitro-fenilamina (0,82 g, 5,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 g, 12,0 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió el producto del Ejemplo 384A (1,0 g, 5,23 mmol) en una porción. La solución se agitó a 40 °C durante una noche. La reacción se vertió en agua y el precipitado de color amarillo se recogió por filtración. El precipitado se lavó con agua (2 x) y se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el producto deseado (1,0, 68%)

Ejemplo 384C

10 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido (4-{4-[(5-bromo-piridin-2-carbonil)-amino]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

15 El producto del Ejemplo 384B anterior (0,42 g, 0,95 mmol) en un matraz de fondo redondo, se suspendió en THF (12 ml) a temperatura ambiente a los que se le añadió piridina (0,24 ml, 2,85 mmol). A esto se le añadió en una porción cloruro de 9-fluorenilmtoxycarbonilo (0,304 g, 1,17 mmol) y el matraz se tapó con un septo de goma. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto se aisló mediante dilución con éter dietílico (50 ml) y filtración al vacío. La torta se aclaró con más cantidad de éter, después se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,526 g, 82%).

Ejemplo 384D

20 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido (4-{2-amino-4-[(5-bromo-piridin-2-carbonil)-amino]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

25 El producto del Ejemplo 384C (0,20 g, 0,30 mmol) se suspendió en una mezcla 4/1 v-v de ácido acético glacial y etanol (8 ml). A esta suspensión agitada vigorosamente se le añadió, en una porción, polvo de hierro (0,215 g, 3,85 mmol) y la mezcla resultante calentó en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 100 °C. Después de 19,5 horas la mezcla de reacción se enfrió, después se concentró al vacío para dar una pasta que se suspendió en agua y el producto sólido se recogió por filtración al vacío. La torta se lavó con agua después, se secó al vacío a temperatura ambiente (0,204 g, cuant.).

Ejemplo 384E

30 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido {4-[4-[(5-bromo-piridin-2-carbonil)-amino]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-carbámico

35 El producto del Ejemplo 384D (0,10 g, 0,157 mmol) se combinó con el producto del Ejemplo 8E (0,045 g, 0,21 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 120 °C durante treinta y cinco minutos. Una segunda alícuota de amidina (0,055 g, 0,25 mmol) se añadió y se continuó calentando durante 22 minutos, tiempo después del cual se determinó que el material de partida de amina se había consumido. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se combinó con dos reacciones de escala similar y el conjunto se concentró al vacío. El residuo se repartió con agua y diclorometano, y la fase acuosa resultante se extrajo repetidamente con diclorometano (100 ml en total). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, después se concentraron al vacío para dar una espuma de color verde. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se aplicó en porciones a muestreador Biotage KPSil (25 mm), secando en un horno de vacío a temperatura ambiente entre las aplicaciones de muestra. El muestreador se acopló con una columna de 25 mm y se eluyó con acetato de etilo-hexano (1/10 - 1/1 v-v) seguido de diclorometano-metanol (95/5 v-v) para eluir el producto (0,15 g, 47%).

Ejemplo 384F

50 [4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico

55 El producto descrito en el Ejemplo 384E (0,179 g, 0,22 mmol) se disolvió en THF (12 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió gota a gota fluoruro de tetra-n-butilamonio en forma de una solución 1,0 M en THF (0,225 ml, 0,225 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se dejó en agitación treinta minutos y después se repartió con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (3 x), después se concentró a un volumen pequeño y se secó por destilación azeotrópica con benceno. Los volátiles se retiraron posteriormente, el residuo se suspendió en éter y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío. El análisis por ¹H RMN sugirió la presencia de una especie de amonio cuaternario por lo que la torta se disolvió de nuevo en THF mínimo, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua ocho veces (volumen total de los lavados 140 ml). La fase orgánica resultante se concentró, se secó y el producto se aisló como se ha indicado anteriormente (0,077 g, 60%) sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 6,56 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,90 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,00 - 8,11 (m, 2 H) 8,32 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,81 - 8,91 (m, 2 H) 10,07 (s, 1 H) 10,77 (s, 1H).

65

Ejemplo 385

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

5 Ejemplo 385A

Éster metílico del ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico

10 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (15,0 g, 68 mmol), 4-aminotiofenol (8,8 g, 68 mmol) y K_2CO_3 (11,8 g, 85 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en H_2O (450 ml) en agitación. La mezcla acuosa se extrajo con AcOEt (400 ml). El extracto se lavó con H_2O (3 veces) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un cristal de color naranja. El producto en bruto se suspendió en 150 ml de *i*-Pr₂O y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal se recogió por filtración, se lavó con *i*-Pr₂O y se secó a 60 °C durante 3 días a presión reducida para dar el compuesto del título purificado en forma de un cristal de color naranja (18,6 g, 90%).

Ejemplo 385B

Éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico

20 Una solución de éster metílico del ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico (18,5 g, 61 mmol) y Boc₂O (26,8 g, 122 mmol) en *p*-dioxano (280 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se añadió más cantidad de Boc₂O (26,8 g, 122 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se añadió una segunda cantidad adicional de Boc₂O (13,4 g, 61 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se diluyó con *i*-Pr₂O (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. EL cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con *i*-Pr₂O y se secó a 60 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (22,8 g, 93%).

Ejemplo 385C

Éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-benzoico

30 Una suspensión de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico (22,8 g, 56 mmol), polvo de Fe (16,4 g, 282 mmol) y NH_4Cl (15,1 g, 282 mmol) en EtOH acuoso [preparado a partir de EtOH (228 ml) y H_2O (228 ml)] se calentó gradualmente a reflujo y se calentó cuidadosamente a reflujo 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se evaporó. El residuo acuoso se repartió entre AcOEt y H_2O , se hizo básico a pH 9 con K_2CO_3 , y después se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo oleoso se cristalizó en el tratamiento con *i*-Pr₂O (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con *i*-Pr₂O y se secó a 60 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (13,9 g, 66%).

Ejemplo 385D

45 Éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

50 Una suspensión de *N*-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina (2,00 g, 9,3 mmol) y éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-benzoico (3,46 g, 9,3 mmol) en AcOH (40 ml) se calentó a 120 °C durante 20 minutos en una atmósfera de N_2 . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt (150 ml) y H_2O (200 ml), y después se hizo básica a pH 9 con K_2CO_3 en agitación. La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ al 10%, H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar un aceite de color pardo pálido. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/*n*-hexano = 5/1) para dar un cristal de color amarillo. La purificación adicional mediante lavado con AcOEt frío (15 ml) dio el compuesto del título en forma de un cristal ligeramente amarillo (3,27 g, 65%).

Ejemplo 385E

60 Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (3,25 g, 6,0 mmol) en THF (32,5 ml) se le añadió gota a gota LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (1,02 g, 24 mmol) y H_2O (10 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas, y después se evaporó. La mezcla acuosa se diluyó con 100 ml de H_2O , se lavó con AcOEt (50 ml), y después se acidificó cuidadosamente a pH 4-5 con HCl al 10% a 5 °C en agitación. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H_2O , y se secó a 60 °C durante una noche a

presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (3,09 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 12,98 (s a, 1H)

5 Ejemplo 385F

Éter terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 A una suspensión de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (100 mg, 0,19 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio [TBTU] (68 mg, 0,21 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadieron gota a gota S-(-)-α-metilbencilamina (25 μl, 0,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (67 μl, 0,38 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de N₂, y después se vertió en H₂O (20 ml) en agitación. El precipitado resultante se extrajo con AcOEt (20 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (3 veces) y NaHCO₃ al 10%, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para un amorfo de color amarillo. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/n-hexano = 10/1) para dar un amorfo de color amarillo, que se solidificó mediante el tratamiento de i-Pr₂O. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con i-Pr₂O y se secó a 40 °C durante 3 días a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (92 mg, 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,16 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d a, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,19 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 635 (M+H)

25 Ejemplo 385G

30 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenil-sulfanil]-fenil}-carbámico (80 mg) en diclorometano (1,6 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético [TFA] (0,40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre AcOEt y K₂CO₃ acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un amorfo de color amarillo pálido, que se solidificó mediante la trituración en i-Pr₂O. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con i-Pr₂O y se secó a 40 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (57 mg, 85%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 535 (M+H)

45 Ejemplo 386

(R)- 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

Ejemplo 386A

50 Éster terc-butílico del ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y R-(+)-α-metilbencilamina: rendimiento 72%.

Ejemplo 386B

60 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 386A): rendimiento 81%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,15 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 4H), 7,63

(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 535 (M+H) ESI⁻ m/z: 533 (M-H)

Ejemplo 387

5

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 387A

10 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina: rendimiento 95%.

15

Ejemplo 387B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 387A): rendimiento 87%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,44 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 3,15 - 3,28 (m, 1 H) 5,09-5,21 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 4 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 553 (M+H)

25

Ejemplo 388

30

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 388A

35 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilo}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(4-clorofenil)etilamina: rendimiento 76%.

40

Ejemplo 388B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

45

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilo}-carbámico (preparado en el Ejemplo 388A): rendimiento 85%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H) 1,43 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,18 - 3,27 (m, 1H) 5,06 - 5,18 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,32 - 7,41 (m, 4 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 569 (M+H)

50

Ejemplo 389

55

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 389A

60 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina: rendimiento 95%.

65

Ejemplo 389B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

- 5 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (S)-{4-[4-[1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 389A): rendimiento 93%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,43 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,16 - 3,28 (m, 1 H) 5,04 - 5,15 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 1,80 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 613, 615 (M+H)

Ejemplo 390

- 15 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida

Ejemplo 390A

- 20 Éster terciario del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-α,4-dimetilbencilamina: rendimiento 84%.

25

Ejemplo 390B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida

- 30 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 390A): rendimiento 89%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,23 (septuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 5,11 (dc, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H) ESI⁻ m/z: 547 (M-H)

35

Ejemplo 391

- 40 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-metoxifenil)-etil]-benzamida

Ejemplo 391A

- 45 Éster terciario del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(4-metoxifenil)etilamina: rendimiento 96%.

50

Ejemplo 391B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(4-metoxifenil)-etil]-benzamida

- 55 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 391 A): rendimiento 52%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,03-5,18 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 565 (M+H) ESI⁻ m/z: 565 (M-H).

60

Ejemplo 392

- 65 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

Ejemplo 392A

Éster terc-butílico del ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-fenil}-fenil)-carbámico

5 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina: rendimiento 85%.

10 Ejemplo 392B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

15 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-(4-(2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil)-fenil)-carbámico (preparado en el Ejemplo 392A): rendimiento 96%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,75 (m, 5H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 603 (M+H) ESI⁻ m/z: 601 (M-H).

Ejemplo 393

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-metoxifenil)-etil]-benzamida

25 Ejemplo 393A

Éster terc-butílico del ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

30 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S(-)-1-(3-metoxifenil)etilamina: rendimiento 85%.

35 Ejemplo 393B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-metoxifenil)-etil]-benzamida

40 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico (preparado en el Ejemplo 393A): rendimiento 85%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,02-5,21 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 565 (M+H) ESI⁻ m/z: 563 (M-H).

Ejemplo 394

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-W-[1-(2-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

50 Ejemplo 394A

(S)-1-(1-Azidoetil)-2-bromobenceno

55 A una solución de (R)-(+)-2-bromo-α-metilbencil alcohol (402 mg, 2,0 mmol) y difenilfosforil azida (0,692 ml, 3,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,466 ml), 3,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche, se repartió con H₂O y AcOEt, y después se ajustó a pH 7 añadiendo HCl 1 M. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyendo con n-hexano/AcOEt = 95/5] para dar el compuesto del título (381 mg, 84%).

60 Ejemplo 394B

(S)-(-)-1-(2-Bromofenil)etilamina

65 A una solución de (S)-1-(1-azidoetil)-2-bromobenceno (45 mg, 0,2 mmol) en EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) se añadió en NH₄Cl (108 mg, 2,0 mmol) e indio (91 mg, 0,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla

de reacción se filtró, se lavó con EtOH y se evaporó. El residuo se trituró con AcOEt y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (35 mg, 88%).

Ejemplo 394C

5 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(2-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(2-bromofenil)etilamina (preparado en el Ejemplo 394B): rendimiento 30%.

Ejemplo 394D

15 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

20 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[1-(2-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 394C): rendimiento 89%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,41 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,16 - 3,28 (m, 1 H) 5,31 - 5,41 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 3 H) 7,35 (t, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 7,71 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,78 - 9,00 (m, 2 H) 10,14 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 613,615 (M+H).

25 Ejemplo 395

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-c]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-2-(trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

Ejemplo 395A

30 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

35 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-(2-trifluorometilfenil)etilamina: rendimiento 68%.

Ejemplo 395B

40 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

45 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 395A): rendimiento 83%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,44 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,14-3,28 (m, 1 H) 5,38-5,49 (m, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,43 (t, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 4 H) 7,79 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1H) 8,58 (s, 1 H) 8,77- 8,99 (m, 2 H) 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 603 (M+H).

Ejemplo 396

50 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-naftalen-2-il-etil)-benzamida

Ejemplo 396A

55 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-naftalen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

60 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-naftalen-2-il-etilamina: rendimiento 72%.

Ejemplo 396B

65 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-naftalen-2-il-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-

5 butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pymidin-4-ilamino)-4-(1-naftalen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 396A): rendimiento 64%. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,59 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,12 - 3,30 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 5,89 - 6,01 (m, 1 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,43 - 7,65 (m, 5 H) 7,70 - 7,77 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 2 H) 8,18 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 585 (M+H).

Ejemplo 397

10 (RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-tiofen-2-il-etil)-benzamida

Ejemplo 397A

15 Éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

20 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)-1-tiofen-2-il-etilamina: rendimiento 92%.

Ejemplo 397B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-tiofen-2-il-etil)-benzamida

25 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 397A) en forma de di-trifluoroacetato: rendimiento 31%. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,56 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,23 - 3,41 (m, 1H) 4,03 (s, 2 H) 5,31 - 5,56 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,85 - 7,06 (m, 3 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,33 - 7,42 (m, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,87 - 8,94 (m, 2 H) 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 11,72 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 541 (M+H)

Ejemplo 398

35 (RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-2-il-etil)-benzamida

Ejemplo 398A

40 Éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

45 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)-1-piridin-2-il-etilamina: rendimiento 93%.

Ejemplo 398B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-2-il-etil)-benzamida

50 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pymidm-4-ilammo)-4-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 398A): rendimiento 95%. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,47 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 3,12-3,28 (m, 1 H) 5,17 (ct, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,24 (dd, J = 6,62,4,78 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,78 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 536 (M+H).

Ejemplo 399

60 (RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-3-il-etil)-benzamida

Ejemplo 399A

65 Éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-3-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)-1-piridin-3-il-etilamina: rendimiento 79%.

5 Ejemplo 399B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-3-il-etil)-benzamida

10 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-3-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 399A): rendimiento 98%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,48 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 1 H) 5,12 - 5,28 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,80 - 6,86 (m, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,34 (dd, J = 7,91, 4,23 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,87 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,43 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1 H) 8,55 - 8,59 (m, 2 H) 8,82 (d, J = 15 7,72 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 536 (M+H).

Ejemplo 400

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-iridin-4-il-etil)-benzamida

20 Ejemplo 400A

Éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-4-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

25 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)-1-piridin-4-il-etilamina: rendimiento 41%.

30 Ejemplo 400B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-4-il-etil)-benzamida

35 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-4-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 400A): rendimiento 83%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,45 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 5,02 - 5,23 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 6,25 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 8,85 (t, J = 8,27 Hz, 2 H) 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 536 (M+H).

Ejemplo 401

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(1-ciclohexil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

45 Ejemplo 401A

Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-(1-ciclohexil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

50 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(+)-1-ciclohexiletilamina: rendimiento 73%.

55 Ejemplo 401B

-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(1-ciclobexyl-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

60 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-(1-ciclohexil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 401 A): rendimiento 90%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,86 - 0,97 (m, 2 H) 1,04-1,16 (m, 6 H) 1,28 - 1,40 (m, 7 H) 1,54- 1,76 (m, 5 H) 3,16-3,28 (m, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,57 - 7,72 (m, 2 H) 7,83 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 541 (M+H).

65

Ejemplo 402

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-indan-1-il-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

5 Ejemplo 402A

Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-(indan-1-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(+)-1-aminoindane: rendimiento 71%.

Ejemplo 402B

15

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-indan-1-il-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-(indan-1-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 402A): rendimiento 92%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 2,37 - 2,46 (m, 1 H) 2,76 - 2,88 (m, 1 H) 2,90 - 3,02 (m, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 5,47 - 5,66 (m, 3 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,16 - 7,28 (m, 4 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,72 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 547 (M+H).

20

Ejemplo 403

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

30 Ejemplo 403A

Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

35 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y S-(-)-1-fenilpropilamina: rendimiento 90%.

Ejemplo 403B

40

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 403A): rendimiento 89%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,68-1,90 (m, 2H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,89 (dt, J = 8,1, 7,3 Hz, 1 H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H) ESI⁻ m/z: 547 (M-H).

50

Ejemplo 404

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

55

Ejemplo 404A

Éster terc-butílico del ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

60

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y -(+)-1-fenilpropilamina: rendimiento 88%.

65

Ejemplo 404B

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

- 5 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 404A): rendimiento 89%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,67-1,92 (m, 2H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 8,1, 7,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H) ESI⁻ m/z: 547 (M-H).

Ejemplo 405

- 15 (R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 405A

- 20 Éster terciario del ácido (R)-{4-[4-(2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y R-(-)-2-fenilglicinol: rendimiento 70%.

Ejemplo 405B

- 30 (R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (R)-{4-[4-(2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 405A): rendimiento 59%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52-3,75 (m, 2H), 4,92 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98-5,13 (m, 1H), 5,64 (s a, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d a, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 8,58 (s a, 1 H), 8,65 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 10,19 (s a, 1H) MS ESI⁺ m/z: 551 (M+H) ESI⁻ m/z: 549 (M-H).

Ejemplo 406

- 40 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-hidroxi-1-fenil-propil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 406A

- 45 Éster terciario del ácido (S)-{4-[4-(3-Hidroxi-1-fenil-propilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (S)-3-amino-3-fenilpropan-1-ol: rendimiento 81%.

Ejemplo 406B

- 55 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-hidroxi-1-fenil-propil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (S)-{4-[4-(3-hidroxi-1-fenil-propilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 406A): rendimiento 80%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,78-2,08 (m, 2H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,33-3,48 (m, 2H), 4,55 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,05-5,22 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16-7,42 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 565 (M+H) ESI⁻ m/z: 563 (M-H).

Ejemplo 407

- 65 Éster metílico del ácido (R)-[4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-

fenil-acético

Ejemplo 407A

- 5 Éster metílico del ácido (R)-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y metil éster de R-(-)-2-fenilglicina (clorhidrato): rendimiento 91%.

Ejemplo 407B

- 15 Éster metílico del ácido (R)-[4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (R)-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético (preparado en el Ejemplo 407A): rendimiento 80%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 5,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30-7,49 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 579 (M+H) ESI⁻ m/z: 577 (M-H).

- 25 Ejemplo 408

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Ejemplo 408A

- 30 Éster terc-butílico del ácido (S)-4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[metil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (S)-N,α-dimetilbencilamina: rendimiento 54%.

Ejemplo 408B

- 40 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilannino)-4-[metil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico (preparado en el Ejemplo 408A) en forma de ditrifluoroacetato: rendimiento 67%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,55 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,15 - 3,38 (m, 1 H) 3,20 - 3,80 (m, 4 H) 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,25 - 7,45 (m, 5 H) 7,50 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H).

Ejemplo 409

- 50 (S)-N-Alil-4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)benzamida

Ejemplo 409A

- 55 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[4-[Alil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (S)-N-alil-a-metilbencilamina: rendimiento 36%.

Ejemplo 409B

- 65 (S)-N-Alil-4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-

butílico del ácido (S)-{4-[4-[alil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenilsulfanil]-fenil}-carbámico como se prepara en el Ejemplo 409A: rendimiento 88%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,57 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,11 - 3,28 (m, 1 H) 3,39 - 3,53 (m, 1 H) 3,93 - 4,03 (m, 1 H) 4,85 - 5,15 (m, 3 H) 5,48 - 5,73 (m, 3 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,22 - 7,38 (m, 6 H) 7,47 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 575 (M+H)

Ejemplo 410

10 (S)-4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

Ejemplo 410A

15 Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico

15 A una solución de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (4,00 g, 18 mmol) y 4-mercaptofenol (2,37 g, 18 mmol) en acetona (60 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (5,93 g, 18 mmol) a temperatura ambiente, y después la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con AcOEt (30 ml), se lavó con H₂O (3 veces) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para un aceite de color pardo. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 4/3) para dar el compuesto del título como un amorfo de color amarillo (5,60 g).

Ejemplo 410B

25 Éster metílico del ácido 3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzoico

30 Una suspensión de éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico (5,60 g, 18 mmol), polvo de Fe (5,34 g, 92 mmol) y NH₄Cl (4,91 g, 92 mmol) en EtOH acuoso [preparado a partir de EtOH (50 ml) y H₂O (50 ml)] se calentó gradualmente a reflujo y se sometió a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se evaporó y el residuo acuoso se repartió entre AcOEt y NaHCO₃ al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar sólido de color amarillo pálido. El sólido resultante se lavó con i-Pr₂O y se secó a 40 °C durante 3 días a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color ligeramente amarillo (4,50 g, 90% en 2 etapas).

35

Ejemplo 410C

Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

40 Una suspensión de N-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (0,75 g, 3,5 mmol) y éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzoico (0,96 g, 3,5 mmol) en AcOH (15 ml) se calentó a 120 °C durante 10 minutos en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se repartió entre AcOEt (10 ml) y H₂O (150 ml) y se hizo básica a pH 9 con K₂CO₃ en agitación. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y AcOEt, y se secó a 50 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color pardo pálido (1,27 g, 82%).

45

Ejemplo 410D

50 Ácido 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

50 A una suspensión de éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (0,50 g, 1,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió lentamente, gota a gota LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (0,15 g) y H₂O (1,5 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió más cantidad de LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (0,15 g) y H₂O (1,5 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, y después se evaporó. La mezcla acuosa se diluyó con 50 ml de H₂O, se lavó con AcOEt, y se trató con carbón activado. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó cuidadosamente a pH 4-5 con HCl al 10% en agitación. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó a 40 °C durante 3 días a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (0,35 g, 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H).

60

Ejemplo 410E

65

(S)-4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 410D) y S-(-)-a-metil-bencilamina: rendimiento 39%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintuplete, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,40 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,16 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 536 (M+H) ESI⁻ m/z: 534 (M-H).

Ejemplo 411

(S)-4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Ejemplo 411A

Éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-nitro-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (15,0 g, 68 mmol), éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico (14,7 g, 68 mmol) y K₂CO₃ (18,9 g, 136 mmol) en DMF (300 ml) se calentó a 110 °C durante 1 hora en una atmósfera de N₂, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo-H₂O (1200 ml) en agitación. La mezcla acuosa se extrajo con AcOEt (600 ml). El extracto se lavó con H₂O (3 veces) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un cristal de color pardo, que se purificó mediante lavado con i-Pr₂O y se secó a 40 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (18,5 g, 70%).

Ejemplo 411B

Éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-benzoico

Una suspensión de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-nitro-benzoico (18,0 g, 46 mmol), polvo de Fe (13,5 g, 232 mmol) y NH₄Cl (12,4 g, 232 mmol) en EtOH acuoso [preparado a partir de EtOH (180 ml) y H₂O (180 ml)] se calentó gradualmente a reflujo y se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo acuoso se repartió entre AcOEt y NaHCO₃ al 5% y después se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite de color pardo pálido, que se diluyó con i-Pr₂O (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con i-Pr₂O, y se secó a 40 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (10,5 g, 63%).

Ejemplo 411C

Éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

Una suspensión de N-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (2,00 g, 9,3 mmol) y éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-benzoico (331 g, 9,3 mmol) en AcOH (40 ml) se calentó a 120 °C durante 10 minutos en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se repartió entre AcOEt (30 ml) y H₂O (250 ml) y se hizo básica a pH 9 con K₂CO₃ en agitación. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con AcOEt frío y se secó a 40 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color ligeramente amarillo (4,31 g, 88%).

Ejemplo 411D

Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

A una suspensión de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (4,30 g, 8,1 mmol) en THF (43 ml) se le añadió gota a gota LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (1,08 g) y H₂O (11 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió más cantidad de LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (0,70 g) y H₂O (7 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 35 °C durante 6 horas y después se evaporó. La mezcla acuosa se diluyó con 150 ml de H₂O, se lavó con AcOEt y se trató con carbón activado. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó cuidadosamente a pH 4-5 con HCl 1 N en agitación. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O, y se secó a 40 °C durante 1 día a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (4,06 g, 97%).

Ejemplo 411E

Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenoxi]-

fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 411D) y 5-(-)- α -metilbencilamina: rendimiento 75%.

Ejemplo 411F

(S)-4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 411E): rendimiento 78%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,20 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,17 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 519 (M+H) ESI⁻ m/z: 517 (M-H).

Ejemplo 412

(R)-4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Ejemplo 412A

Éster terc-butílico del ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 411D) y R-(+)- α -metilbencilamina: rendimiento 84%.

Ejemplo 412B

(R)-4-(4-Amino-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 412A): rendimiento 71%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,20 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,17 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 413

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Ejemplo 413A

Éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

Una suspensión de N-(3-ciano-6-metil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (1,00 g, 5,3 mmol) y éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385C) (1,99 g, 5,3 mmol) en AcOH (20 ml) se calentó a 120 °C durante 30 minutos en una atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt (250 ml) y H₂O (200 ml), y después se hizo básica a pH 9 con K₂CO₃ en agitación. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 10%, H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite de color pardo pálido. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt) para dar un amorfo de color amarillo, que se solidificó mediante el tratamiento de i-Pr₂O. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con i-Pr₂O y se secó a 40 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (1,70 g, 62%).

Ejemplo 413B

Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]-pirimidin-4-ilamino)-benzoico

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (1,50 g, 2,9 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (0,39 g, 9,0 mmol) y H₂O (3,9 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió más cantidad de solución acuosa de LiOH [preparada a partir de LiOH monohidrato (0,25 g) y H₂O (2,5 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 24 horas, y después se evaporó. La mezcla acuosa se diluyó con 50 ml de H₂O, se lavó con AcOEt y se trató con carbón activado. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó cuidadosamente a pH 4-5 con HCl 1 N en agitación. La mezcla (incluyendo un precipitado oleoso) se sonicó durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó a 60 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color 15 amarillo pálido (1,36 g, 93%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,48 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,97 (s a, 1H)

Ejemplo 413C

- 20 Éster terc-butílico el ácido (S)-{4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil-carbámico

- 25 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 413B) y S-(-)-α-metilbencilamina: rendimiento 88%.

Ejemplo 413D

- 30 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

- De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 413C): rendimiento 84%. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,45 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,15 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 507 (M+H).

- 40 Ejemplo 414

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butyl-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

Ejemplo 414A

- 45 Éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butyl-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

- 50 Una suspensión de N'-(6-terc-butyl-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (0,46 g, 2,0 mmol) y éster metílico del ácido 3-amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-benzoico [preparado en el Ejemplo 385C] (0,75 g, 2,0 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a 120 °C durante 30 minutos en una atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt y H₂O, y después se hizo básica a pH 9 con K₂CO₃ en agitación. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 10%, H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar un aceite de color pardo pálido. El residuo oleoso se separó por cromatografía en 55 columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 98/2) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (0,53 g, 47%).

Ejemplo 414B

- 60 Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butyl-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico

- A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butyl-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (0,53 g, 0,1 mmol) en una mezcla de THF (9 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió gota a gota LiOH acuoso [preparado a partir de LiOH monohidrato (0,21 g, 5,0 mmol) y H₂O (3 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se evaporó. La mezcla acuosa se diluyó con H₂O, se lavó con AcOEt y después se acidificó cuidadosamente a pH 4-5 con HCl al 10% a 5 °C en agitación. El sólido 65

resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó a 60 °C durante una noche a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,53 g, 99%).

Ejemplo 414C

5 Éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 414B) y S-(-)- α -metilbencilamina: rendimiento 99%.

Ejemplo 414D

15 (S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (S)-{4-[2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 414C): rendimiento 88%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,42 (s, 9 H) 1,45 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 5,09 -5,21 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,17-7,39 (m, 5 H) 7,71 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H).

Ejemplo 415

25 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-bencil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 415A

30 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-bencilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y bencilamina: rendimiento 79%.

Ejemplo 415B

40 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-bencil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido {4-[4-bencilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 415A): rendimiento 79%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18-7,35 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,00 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 521 (M+H) ESI⁻ m/z: 519 (M-H).

Ejemplo 416

50 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-bromo-bencil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 416A

55 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(2-bromo-bencilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y o-bromobencilamina.

Ejemplo 416B

65 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-bromo-bencil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-

5 butílico del ácido {4-[4-(2-bromo-bencil-carbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 416A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,71 Hz, 6 H) 3,27 - 3,38 (m, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 6,64 - 6,74 (in, 2 H) 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 599, 601 (M+H).

Ejemplo 417

10 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromobencil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ejemplo 417A

15 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-bencilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

20 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y p-bromobencilamina.

Ejemplo 417B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-bencil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

25 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-bencil-carbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 417A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,00 Hz, 1 H) 3,28 - 3,39 (m, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 6,64 - 6,76 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,80 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 599, 601 (M+H)

Ejemplo 418

35 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-bencil)-benzamida

Ejemplo 418A

40 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-metil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y o-metilbencilamina.

45 Ejemplo 418B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-bencil)-benzamida

50 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-metil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 418A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,32 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,11-7,24 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H) MS ESI⁺ m/z: 535 (M+H) ESI⁻ m/z: 533 (M-H).

55 Ejemplo 419

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-bencil)-benzamida

60 Ejemplo 419A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

65 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo

385E) y m-metilbencilamina.

Ejemplo 419B

5 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-bencil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 419A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz; DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,32 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H) MS ESI⁺ m/z: 535 (M+H) ESI⁻ m/z: 533 (M-H).

15 Ejemplo 420

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metil-bencil)-benzamida

Ejemplo 420A

20 Éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y p-metilbencilamina.

Ejemplo 420B

30 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metil-bencil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 420A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,32 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H) MS ESI⁺ m/z: 535 (M+H) ESI⁻ m/z: 533 (M-H).

40 Ejemplo 421

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometilbencil)-benzamida

Ejemplo 421 A

45 Éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (m-trifluorometil)bencilamina: rendimiento 64%.

Ejemplo 421B

55 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluorometilbencil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 421 A): rendimiento 80%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,67 (m, 5H), 7,72 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 589 (M+H) ESI⁻ m/z: 587 (M-H)

65

Ejemplo 422

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida

5 Ejemplo 422A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

10 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (p-trifluorometil)bencilamina.

Ejemplo 422B

15

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 422A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,02 Hz, 6 H) 3,25 - 3,39 (m, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 6,60 - 6,77 (m, 2 H) 7,01 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,69 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,82 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,82 - 8,89 (m, 1 H) 9,01 (d, J = 8,54 Hz; 1 H) MS ESI⁺ m/z: 589 (M+H).

25 Ejemplo 423

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida

Ejemplo 423A

30

Éster terc-butílico del ácido (4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico

35 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y 2-tiofenilmetilamina.

Ejemplo 423B

40 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbámico (preparado en el Ejemplo 423A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,71 Hz, 6 H) 3,27 - 3,39 (m, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 6,61 - 6,75 (m, 2 H) 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,37 (t, J = 7,48 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 527 (M+H).

50 Ejemplo 424

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-m-tolil-etil)-benzamida

Ejemplo 424A

55

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-m-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

60 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y 2-(m-tolil)etilamina.

Ejemplo 424B

65 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-m-tolil-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-m-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 424A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,32 Hz, 6 H) 2,26 (s, 3H) 2,76 - 2,84 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 6,62 - 6,76 (m, 2 H) 6,96 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 3 H) 7,11 - 7,24 (m, 3 H) 7,72 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) MS ESI⁺ m/m 549 (M+H).

Ejemplo 425

10 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-p-tolil-etil)-benzamida

Ejemplo 425A

15 Éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y 2-(p-tolil)etilamina.

Ejemplo 425B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-p-tolil-etil)-benzamida

25 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 425A) en forma de di-trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,71 Hz, 6 H) 2,25 (s, 3H) 2,74 - 2,83 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 1 H) 3,45 (t, J = 7,48 Hz, 2 H) 6,61 - 6,71 (m, 2 H) 6,96 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 4 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,71 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H).

Ejemplo 426

35 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida

Ejemplo 426A

40 Éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y cumilamina: rendimiento 81%.

Ejemplo 426B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida

50 De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-c]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 426A): rendimiento 26%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,64 (s, 6H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H) ESI⁻ m/z: 547 (M-H)

Ejemplo 427

60 (RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)-benzamida

Ejemplo 427A

65 Éster terciario del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-

butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)- α -metilbencilamina: rendimiento 78%.

Ejemplo 427B

5

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 427A): rendimiento 70%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintuplete, J = 7,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 535 (M+H) ESI⁻ m/z: 533 (M-H)

10

15

Ejemplo 428

{RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

20

Ejemplo 428A

Éster terciario del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

25

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)-1-fenilpropilamina: rendimiento 90%.

Ejemplo 428B

30

(RS)- 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenilpropil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 428A): rendimiento 88%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,68-1,91 (m, 2H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 8,1, 7,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,67 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 8,86 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s a, 1H) MS ESI⁺ m/z: 549 (M+H) ESI⁻ m/z: 547 (M-H).

35

40

Ejemplo 429

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-fluoro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

45

Ejemplo 429A

Éster terciario del ácido (RS)-{4-[4-[1-(2-Fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

50

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385F, el compuesto del título se preparó usando ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (preparado en el Ejemplo 385E) y (RS)-1-(2-fluorofenil)etilamina: rendimiento 84%.

55

Ejemplo 429B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-fluoro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 385G, el compuesto del título se preparó a partir de éster terciario del ácido (RS)-{4-[4-[1-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico (preparado en el Ejemplo 429A): rendimiento 88%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,44 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 3,11 - 3,28 (m, 1 H) 5,37 (t, J = 7,17 Hz, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 4 H) 7,23 - 7,33 (m, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,81 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) MS ESI⁺ m/z: 553 (M+H)

60

65

Ejemplo 430

(S)-5-(4-aminofeniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-fenilpropil)tiofeno-2-carboxamida

5 Ejemplo 430A

5-Cloro-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etilo

10 A ácido nítrico fumante (50 ml) enfriado en un baño de hielo a 5 °C se le añadió gota a gota 5-cloro-2-tiofeno-2-carboxilato de etilo puro (10 g, 0,0524 mol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción permaneció por debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos a 5-10 °C, después se añadió hielo (200 g) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10:90 de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo claro (7,6 g, 0,0322 mol, 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 4,35 (c, J = 7,23 Hz, 2 H) 8,17 (s, 1 H).

20 Ejemplo 430B

5-(4-Aminofeniltio)-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etilo

25 El producto del Ejemplo 430A (1,0 g, 4,244 mmol), 4-aminotiofenol (0,797 g, 6,366 mmol) y acetato sódico anhidro (1,74 g, 21,22 mmol) se calentaron en etanol anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La trituración del sólido resultante con éter etílico (2 x 30 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (1,167 g, 3,598 mmol, 85%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,24 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 4,24 (c, J = 7,23 Hz, 2 H) 5,94 (s, 2 H) 30 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 325 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 323 (M-H)⁻.

Ejemplo 430C

35 5-(4-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)feniltio)-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto del Ejemplo 430B (0,500 g, 1,541 mmol) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (0,478 g, 1,849 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con piridina (0,25 ml, 3,083 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (50 ml) y después agua (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (0,842 g, cuantitativo). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,23 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 4,24 (c, J = 7,23 Hz, 2 H) 4,35 (t, J = 6,43 Hz, 1 H) 4,57 (d, J = 6,25 Hz, 2 H) 7,29 - 7,50 (m, 4 H) 7,69 (s, 4 H) 45 7,77 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 7,92 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 564 (M+NH₄)⁺, 569 (M+Na)⁺.

Ejemplo 430D

50 5-(4-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)feniltio)-4-aminotiofeno-2-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 430C (0,918 g, 1,679 mmol) en etanol (14 ml) y tetrahidrofurano (14 ml) se trató con polvo de hierro (0,577 g, 10,33 mmol) y una solución de cloruro de amonio (0,588 g, 10,99 mmol) en agua (7 ml) y después se calentó a reflujo durante una hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,698 g, 1,351 mmol, 80%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,27 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 4,19 - 4,36 (m, 3 H) 4,48 (d, J = 6,62 Hz, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,28 - 7,55 (m, 7 H) 7,74 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 9,73 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺.

60

Ejemplo 430E

5-(4-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)feniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo

65

Los productos del Ejemplo 8E (0,105 g, 0,484 mmol) y Ejemplo 430D (0,250 g, 0,484 mmol) en ácido acético (5 ml)

se hicieron reaccionar en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite precalentado a precalentó 140 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se co-concentró con cloruro de metileno/hexanos (1:1 v/v) cuatro veces y el sólido resultante se secó a alto vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (0,247 g, 0,359 mmol, 74%). ¹H RMN (300 MHz, DM- SO-D6) δ ppm 1,27 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,13 - 3,26 (m, 1 H) 4,18 - 4,38 (m, 3 H) 4,50 (d, J = 6,25 Hz, 2 H) 7,29 - 7,50 (m, 8 H) 7,62 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H) 7,92 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H) 10,07 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 688 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 430F

Ácido 5-(4-aminofeniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)tiofeno-2-carboxílico

15 El producto del Ejemplo 430E (0,245 g, 0,356 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,0747 g, 1,78 mmol) en agua (1,5 ml) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (10 ml), se ajustó el pH a 3 con HCl acuoso 1 N y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. EL lavado del producto en bruto con pequeños volúmenes de 1,4-dioxano proporcionó el compuesto del título (0,113 g, 0,258 mmol, 72%). MS (ESI⁺) m/z 438 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 436 (M-H).

20 Ejemplo 430G

(S)-5-(4-Aminofeniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-fenilpropil)tiofen-2-carboxamida

25 El producto del Ejemplo 430F (62 mg, 0,142 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se hizo reaccionar con (S)-(-)-β-metilfenetilamina (23 mg, 0,170 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,123 ml, 0,708 mmol), y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (55 mg, 0,170 mmol a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4:96 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (67 mg, 0,121 mmol, 85%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,19 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,91 - 3,07 (m, 1 H) 3,14-3,29 (m, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 6,51 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,16- 7,34 (m, 5H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,50 (t, J = 5,88 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 555 (M+H)⁺, 1109 (2M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 553 (M-H).

Ejemplo 431

40 (S)-4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)benzamida

Ejemplo 431A

1-Bromo-4-isopropil-2-nitrobencono

45 A ácido nítrico fumante (5 ml) enfriado a 5 °C se le añadió gota a gota 4-bromoisopropilbencono puro (1,0 g, 5,023 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción permaneció por debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a 5-10 °C, se interrumpió con hielo (50 g), se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y el extracto orgánico se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5:95 de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,03 g, 4,22 mmol, 84%). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,27 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,75 - 3,23 (m, 1 H) 7,29 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 2,21 Hz, 1 H); MS (DCI) m/z 261/263 (M+NH₄)⁺.

55 Ejemplo 431B

4-Isopropil-2-nitrobenzonitrilo

60 El producto del Ejemplo 431A (0,581 g, 2,380 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,426 g, 4,760 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentaron en un baño de aceite a 160 °C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió, se trató con una solución de cloruro de hierro (III) hexahidrato (2,48 g) en agua (3,72 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,62 ml) y después se calentó a 65 °C durante 20 minutos: La mezcla de reacción enfriada se extrajo con éter etílico (2 x 50 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron secuencialmente con HCl acuoso 1 N (25 ml), hidróxido sódico acuoso 3 N (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml) después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. La purificación del residuo por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20:80 de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,351 g, 1,845 mmol, 58%). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,82 - 3,47 (m, 1 H) 7,66 (dd, J = 7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 1,47 Hz, 1 H); MS (DCI) m/z 208 (M+NH₄)⁺.

5

Ejemplo 431C

Ácido 4-isopropil-2-nitrobenzoico

10 El producto del Ejemplo 431B (1,746 g, 9,1798 mmol) disuelto en una mezcla 2:1:1 v/v/v de agua/ácido acético/ácido sulfúrico concentrado (24 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo agua (80 ml) y se ajustó a pH 12 con hidróxido sódico acuoso 6 N. La reacción se lavó con éter etílico (3 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter etílico (2 x 75 ml). Los extractos etéreos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se
15 co-concentró con cloruro de metileno (5 ml)/hexanos (100 ml) tres veces y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,402 g, 6,702 mmol, 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,23 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,88 - 3,23 (m, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 13,70 (s a, 1H).

20 Ejemplo 431D

Ácido 2-amino-4-isopropilbenzoico

25 El producto del Ejemplo 431C (0,697 g, 3,332 mmol) se hidrogenó en metanol (30 ml) con paladio al 10%-sobrecarbono (70 mg) una presión de 1 atmósfera de hidrógeno (globo) durante 2 horas. La reacción se filtró a través de una membrana PTFE de 0,45 micrómetros y el catalizador se lavó vigorosamente con metanol. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (0,585 g, 3,264 mmol, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,15 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 2,61 - 2,92 (m, 1 H) 6,41 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,46 (s a, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 180 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 431E

7-Isopropilquinazolin-4(3H)-ona

35 El producto del Ejemplo 431D (0,579 g, 3,231 mmol) se hizo reaccionar con formamida (1,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un microondas (Personal Chemistry Emrys Creator, 300 W) a 150 °C durante 30 minutos. La reacción enfriada dio una masa sólida que se recristalizó en etanol absoluto (2 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,208 g, 1,105 mmol, 34%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,26 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,91 - 3,21 (m, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 2 H) 12,15 (s, 1 H); MS (APCI) m/z 189 (M+H)⁺, 211 (M+Na)⁺.

40

Ejemplo 431F

4-Cloro-7-isopropilquinazolina

45

El producto del Ejemplo 431E (100 mg, 0,5313 mmol) en oxiclورو de fósforo (2 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante una hora. La reacción se enfrió y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó secuencialmente con hidrógenocarbonato sódico acuoso saturado (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró
50 por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (107 mg, 0,5177 mmol, 97%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H).

50

Ejemplo 431G

4-(2-(7-Isopropilquinazolin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)fenilcarbamato de (S)-terc-butilo

55

Se calentaron a reflujo 4-(2-amino-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)fenilcarbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,1078 mmol) y el producto del Ejemplo 431F (24,5 mg, 0,1186 mmol) en etanol anhidro (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. La reacción se enfrió y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 de metanol/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (51 mg, 0,0805 mmol, 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,45 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 3,03 - 3,21 (m, 1 H) 5,01 - 5,29 (m, 1 H) 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 - 7,43 (m, 3 H) 7,32 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 8,82 Hz, 1

65

H) 8,44 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,58 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 634 (M+H)⁺; MS (ESI⁻) m/z 632 (M-H)⁻.

Ejemplo 431H

5

(S)-4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)benzamida

El producto del Ejemplo 431G (36 mg, 0,0568 mmol) se trató con 1:1 v/v de cloruro de metileno/ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), agua (25 ml), y salmuera (25 ml) después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 0,0412 mmol, 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,45 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 3,01 - 3,20 (m, 1 H) 5,07 - 5,26 (m, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,17 - 7,43 (m, 5 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 (dd, J = 8,46, 1,10 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,43 (t, J = 4,23 Hz, 2 H) 8,74 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 534 (M+H)⁺, 1067 (2M+H)⁺; MS (ESI⁻) m/z 532 (M-H)⁻.

Ejemplo 432

20

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 432A

25

4-(4-Aminofeniltio)-3-nitrobenzoato de metilo

Una solución de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (1,00 g, 4,638 mmol) en etanol anhidro (40 ml) se trató con 4-aminotiofenol (0,813 g, 6,494 mmol) y acetato sódico anhidro (1,90 g, 23,19 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El sólido de color naranja resultante se trituró con etil éter/hexanos (1:1 v/v, 3 x 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,36 g, 4,469 mmol, 96%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,87 (s, 3 H) 5,80 (s, 2 H) 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,05 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 1,84 Hz, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 305 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 432B.

4-(4-terc-Butoxicarbonilamino)feniltio)-3-nitrobenzoato de metilo

40

El producto del Ejemplo 432A (1,36 g, 4,469 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,46 g, 6,703 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, después se sometió a reflujo durante 3,5 horas. La reacción se enfrió, se añadió más cantidad de dicarbonato de di-terc-butilo (1,46 g) se sometió a reflujo durante 3,5 horas más. La reacción se enfrió de nuevo, se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (1,46 g) y se sometió a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria, después se secó. El residuo se trituró con acetato de etilo (30 ml) y se filtró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,56 g, 3,857 mmol, 86%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 3,87 (s, 3 H) 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,05 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 9,77 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 422 (M+NH₄)⁺, 427 (M+Na)⁺.

50

Ejemplo 432C

3-Amino-4-(4-terc-butoxicarbonilamino)feniltio)benzoato de metilo

55

El producto del Ejemplo 432B (1,56 g, 3,857 mmol) en etanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se trató con polvo de hierro (1,32 g, 23,72 mmol) y una solución de cloruro de amonio (1,351 g, 25,26 mmol) en agua (10 ml), después se calentó a 80 °C durante tres horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,920 g, 2,46 mmol, 64%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,80 (s, 3 H) 5,53 (s, 2 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 9,46 (s, 1 H). MS (ESI⁻) m/z 373 (M-H)⁻.

60

Ejemplo 432D

65

4-(4-(terc-Butoxicarbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)benzoato de metilo

Los productos del Ejemplo 431F (0,572 g, 2,768 mmol) y 3-amino-4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)feniltio)benzoato de metilo, el producto del Ejemplo 385C o Ejemplo 432C (0,902 g, 2,409 mmol) se hicieron reaccionar en etanol anhidro (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,505 g, 0,927 mmol, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,99 - 3,21 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 7,75 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 432E

15 Ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)benzoico

El producto del Ejemplo 432D (0,505 g, 0,927 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (6 ml), se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,078 g, 1,85 mmol) en agua (3 ml) a temperatura ambiente, después se calentó a 50 °C durante una hora. La reacción se diluyó con agua (25 ml), se ajustó a pH 1 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,433 g, 0,816 mmol, 88%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,98 - 3,23 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 11,77 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,34 - 8,49 (m, 2 H) 9,61 (s, 1 H) 9,94 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 432F

30 (R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)benzamida

El producto del Ejemplo 432E (45 mg, 0,0848 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró por evaporación rotatoria se destiló azeotrópicamente de nuevo a partir de diclorometano/hexanos (25 ml, 1:1 v/v). El secado a alto vacío proporcionó el compuesto desprotegido en forma de un polvo de color amarillo, que se disolvió en dimetilsulfóxido (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con (R)-(-)-1-aminoindano (13,6 mg, 0,102 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,074 ml, 0,424 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (32,7 mg, 0,102 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y el extracto orgánico se lavó con agua (3 x 10 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4:96 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 0,0403 mmol, 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,85 - 2,09 (m, 1 H) 2,35 - 2,47 (m, 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 2 H) 3,04 - 3,18 (m, 1 H) 5,50 - 5,60 (m, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 4 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,42 (t, J = 4,41 Hz, 2 H) 8,72 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 546 (M+H)⁺, 1091 (2M+H)⁺.

Ejemplo 433

50 4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

El producto del Ejemplo 454 (205 mg, 0,3104 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se hizo reaccionar con clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (70 mg, 0,3725 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,552 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (120 mg, 0,3725 mmol) a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), después se lavó con agua (3 x 20 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5:95 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (69 mg, 0,122 mmol, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,69 (s, 3 H) 3,13-3,29 (m, 1 H) 3,51 (dd, J = 11,03, 6,25 Hz, 1 H) 3,73 (dd, J = 10,85, 5,70 Hz, 1 H) 5,09 (t, J = 6,07 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,12 - 7,37 (m, 5 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,64-7,69 (m, 1 H) 7,84 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 565 (M+H)⁺ MS (ESI⁻) m/z 563 (M-H)⁻.

Ejemplo 434

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-Inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

5

Ejemplo 434A

1-Amino-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de etilo

10 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,617 ml, 8,465 mmol) en etanol anhidro (6 ml) enfriado a -30 °C seguido de ácido 1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico (0,300 g, 1,693 mmol), después, la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró por evaporación rotatoria y se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 9 con hidróxido sódico acuoso 6 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,293 g, 1,43 mmol, 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,12 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,85-2,07 (m, 1 H) 2,31 (s, 2 H) 2,51 -2,66 (m, 1 H) 2,93 (t, J = 6,99 Hz, 2 H) 3,90-4,21 (m, 2 H) 7,13 - 7,34 (m, 4 H). MS (DCI) m/z 206 (M+H)⁺, 223 (M+NH₄)⁺.

15

Ejemplo 434B

20

(1-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanol

El producto del Ejemplo 434A (0,292 g, 1,423 mmol) y borohidruro sódico (0,275 g, 7,113 mmol) se hicieron reaccionar en 1:3 v/v de agua/etanol (7 ml), a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró por evaporación rotatoria, se repartieron entre agua (5 ml), éter etílico (20 ml), hidróxido sódico acuoso 1 N (0,712 ml). Se añadió cloruro sódico saturado para saturar la fase acuosa y separar las fases. La fase acuosa se extrajo con éter etílico (2 x 25 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título (0,197 g, 1,209 mmol, 85%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,64 - 1,80 (m, 1 H) 1,85 (s, 2 H) 2,16 - 2,31 (m, 1 H) 2,63 - 2,91 (m, 2 H) 3,30 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 4,74 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 6,80 - 7,63 (m, 4 H). MS (DCI) m/z 164 (M+H)⁺, 181 (M+NH₄)⁺.

25

30

Ejemplo 434C

35

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

El producto del Ejemplo 454 (57 mg, 0,0865 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 434B (16,9 mg, 0,104 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,433 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (33 mg, 0,104 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5:95 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (28 mg, 0,0486 mmol, 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,19 - 2,38 (m, 1 H) 2,49 - 2,63 (m, 1 H) 2,76 - 2,90 (m, 1 H) 2,91 - 3,07 (m, 1 H) 3,16 - 3,28 (m, 1 H) 3,53 (dd, J = 11,03, 5,88 Hz, 1 H) 3,73 (dd, J = 11,03, 5,88 Hz, 1 H) 5,09 (t, J = 6,07 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,05 - 7,22 (m, 3 H) 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 2 H) 7,80 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 577 (M+H)⁺. MS (ESI⁻) m/z 575 (M-H)⁻.

40

45

50

Ejemplo 435

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

55

Ejemplo 435A

2-Amino-2-fenilbutan-1-ol

60 Una solución de 2-amino-2-fenilbutanoato de etilo (0,162 g, 0,782 mmol) en 1:3 v/v de agua/etanol (4 ml) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (0,151 g, 3,908 mmol) a reflujo durante cuatro horas. La reacción se concentró y se repartió entre agua (5 ml), éter etílico (10 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (0,39 ml). Se añadió cloruro sódico sólido para saturar la fase acuosa y separar las fases. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con éter etílico (2 x 20 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,116 g, 0,702 mmol, 90%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,59 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 1,49 - 1,80

65

(m, 4 H) 3,44 (d, J = 5,15 Hz, 2 H) 4,63 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 6,89 - 7,76 (m, 5 H). MS (DCI) m/z 166 (M+H)⁺.

Ejemplo 435B

5 4-(4-Aminofenil)-N-(1-hidroxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

El producto del Ejemplo 454 (58 mg, 0,0884 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 435A (17,5 mg, 0,106 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,077 ml, 0,442 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (34 mg, 0,106 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó en agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y el extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua (2 x 10 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5:95 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título (11 mg, 0,019 mmol, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,93 - 2,28 (m, 2 H) 3,13 - 3,28 (m, 1 H) 3,71 - 4,03 (m, 2 H) 4,90 (t, J = 5,70 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,21 - 7,34 (m, 4 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 579 (M+H)⁺, 1157 (2M+H)⁺, 1179 (2M+Na)⁺. MS (ESI⁻) m/z 577 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 436

(S)-2-(4-(4-(2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)fenil)fenil)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilfosfato sódico

25 Ejemplo 436A

4,4,5,7-tetrametilcroman-2-ona

Se añadieron 3,5-dimetilfenol (5,00 g, 0,0409 mol) y 3,3-dimetilacrilato de metilo (5,14 g, 0,045 mol) a ácido metanosulfónico (5 ml) a temperatura ambiente seguido de calentamiento a 70 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (750 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (7,73 g, 0,0378 mol, 92%). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,43 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,59 (s, 2 H) 6,74 (s, 2 H). MS (DCI) m/z 205 (M+H)⁺, 222 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 436B

40 2-(4-Hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenol

El producto del Ejemplo 436A (4,00 g, 0,0196 mol) en tetrahidrofurano (75 ml) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en tetrahidrofurano, 20,6 ml, 0,0206 mol) en tetrahidrofurano (105 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos y después se agitó una hora más a temperatura ambiente. La reacción en agitación se interrumpió mediante la adición gota a gota de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) después 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración al vacío. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4:96 de metanol/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,94 g, 0,014 mol, 72%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,44 (s, 6 H) 2,00 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,11 - 3,28 (m, 2 H) 4,09 (t, J = 4,78 Hz, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 209 (M+H)⁺, 226 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 436C

55 2-(4-terc-Butildimetilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenol

El producto del Ejemplo 436B (2,938 g, 0,0141 mol) se trató con cloruro de terc-butildimetilsililo (2,63 g, 0,0169 mol) e imidazol (2,40 g, 0,0353 mol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 30:70 de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,295 g, 0,0133 mol, 94%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm -0,07 (s, 6 H) 0,80 (s, 9 H) 1,45 (s, 6 H) 2,00 - 2,17 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 6,30 (s, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H). MS (DCI) m/z 323 (M+H)⁺, 340 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 436D

65 2-(4{terc-Butildimetilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenilfosfato de dibencilo

El producto del Ejemplo 436C (1,70 g, 5,272 mmol) se trató con terc-butóxido potásico sólido (0,685 g, 5,799 mmol) en tetrahydrofurano (90 ml) a 60 °C durante 5 minutos seguido de pirofosfato de tetrabencilo (3,123 g, 5,799 mmol) durante una hora más. Después de la refrigeración la mezcla de reacción espesa de color blanco resultante se diluyó con hexanos (125 ml), se filtró al vacío y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20:80 de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,07 g, 5,27 mmol, cuantitativo). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm -0,07 (s, 6 H) 0,82 (s, 9 H) 1,51 (s, 6 H) 2,07 (t, J = 7,35 Hz 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,47 (t, J = 7,35 Hz, 2 H) 5,10 (d, J = 8,09 Hz, 4 H) 6,70 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 10 H). MS (ESI⁺) m/z 583 (M+H)⁺, 605 (M+Na)⁺.

Ejemplo 436E

Ácido 3-(2-Bis(benciloxi)fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico

El producto del Ejemplo 436D (0,732 g, 1,256 mmol) se hizo reaccionar con fluoruro potásico (0,0803 g, 1,382 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de reactivo de Jones (1,04 ml, preparado de acuerdo con *Fieser and Fieser* 1, p. 142) durante 20 minutos. Después de 2 horas, se añadió más cantidad de reactivo de Jones (0,50 ml) y después se detuvo, después de 2 horas más, con alcohol isopropílico (1 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, se disolvió en agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración del filtrado por evaporación rotatoria proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (0,544 g, 1,127 mmol, 90%). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,61 (s, 6H) 2,12 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 2,84 (s, 2 H) 5,11 (d, J = 8,09 Hz, 4 H) 6,73 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,28- 7,42 (m, 10 H). MS (ESI⁺) m/z 483 (M+H)⁺, 505 (M+Na)⁺. MS (ESI⁻) m/z 481 (M-H)⁻.

Ejemplo 436F

2-(4-(2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)fenilamino)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilfosfato de (S)-dibencilo

El producto del Ejemplo 436E (0,235 g, 0,4863 mmol) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (0,129 g, 0,6733 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7 mg, 0,056 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 15 minutos, seguido del producto del Ejemplo 385G (0,200 g, 0,374 mmol) de 0 °C a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se concentró por evaporación rotatoria y a alto vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,151 g, 0,151 mmol, 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,45 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,56 (s, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 3,14-3,27 (m, 1 H) 5,14 (d, J = 8,09 Hz, 4 H) 6,73 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,15 - 7,43 (m, 17 H) 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,81 (t, J = 8,46 Hz, 2 H) 9,89 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 999 (M+H)⁺. MS (ESI⁻) m/z 997 (M-H)⁻.

Ejemplo 436G

(S)-2-(4-(4-{2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)fenil^Δ yl-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilo fosfato

Una suspensión del producto del Ejemplo 436F (0,149 g, 0,1491 mmol) en acetonitrilo (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con yoduro sódico (0,0894 g, 0,5965 mmol) seguido de la adición gota a gota de clorotrimetilsilano (0,076 ml, 0,5965 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas la reacción se interrumpió con agua (3 ml), se ajustó el pH a 9 con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se añadió agua hasta que la solución se volvió turbia y después suficiente metanol para recuperar una solución transparente. La solución se inyectó una columna de HPLC C₁₈ (cartucho Biotage 40S) y se eluyó con agua (5 minutos) seguido de un gradiente de metanol del 0% al 100% durante 25 minutos. Las fracciones que contenían el producto, que se eluyeron a 21-26 minutos, se combinaron, se concentraron por evaporación rotatoria y se co-evaporaron con una mezcla de metanol, cloruro de metileno y hexanos. El secado a alto vacío durante una noche proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,055 g, 0,0637 mmol, 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,28 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,43 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,63 (s, 6 H) 2,07 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,80 (s, 2 H) 2,98 - 3,13 (m, 1 H) 5,02 - 5,23 (m, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 7,09 - 7,47 (m, 10 H) 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,59 (s, 2 H) 11,70 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 819 (M+H)⁺, 862 (M+2Na)⁺. MS (ESI⁻) m/z 817 (M-H)⁻.

Ejemplo 437

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]piriraidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 437A

2-Amino-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1 ml, 14,6 mmol) a ácido 2-amino-2-(tiofen-2-il)propanoico (0,500 g, 2,92 mmol) suspendido en etanol anhidro (10 ml) a 0 °C, después la reacción se calentó a reflujo durante 22 horas. La reacción se concentró por evaporación rotatoria, se diluyó con agua (5 ml), se ajustó el pH a 9 con hidróxido sódico acuoso 6 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,498 g, 2,499 mmol, 86%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,17 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 2,53 (s, 2 H) 4,11 (c, J = 7,23 Hz, 2 H) 6,91 - 6,98 (m; 1 H) 7,00 (dd, J = 3,68, 1,10 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 5,15, 1,10 Hz, 1 H). MS (DCI) m/z 200 (M+H)⁺, 217 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 437B

2-Amino-2-(tiofen-2-il)propan-1-ol

El producto del Ejemplo 437A (0,497 g, 2,494 mmol) en 1:3 v/v de agua/etanol (12 ml) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (0,481 g, 12,47 mmol) a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró por evaporación rotatoria, se repartió entre agua (5 ml), éter etílico (25 ml), hidróxido sódico acuoso 1 N (1,25 ml). Se añadió cloruro sódico sólido para saturar las fases separadas. El extracto acuoso se extrajo de nuevo con éter etílico (25 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,330 g, 2,099 mmol, 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,96 (s, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 4,91 (t, J = 5,70 Hz, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 2 H) 7,28 (dd, J = 3,49, 2,76 Hz, 1 H). MS (DCI) m/z 158 (M+H)⁺.

Ejemplo 437C

4-(4-Aminofeniltilio)-N-(1-hidroxil-2-(tiofen-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

El producto del Ejemplo 454 (1,00 g, 1,5199 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 437B (0,287 g, 1,824 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,32 ml, 7,599 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,586 g, 1,824 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó en agua (75 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y el extracto orgánico se lavó con agua (3 x 50 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 6:94 de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,464 g, 0,813 mmol, 53%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,73 (s, 3 H) 3,12 - 3,27 (m, 1 H) 3,56 (dd, J = 11,03, 6,62 Hz, 1 H) 3,86 (dd, J = 11,21, 6,07 Hz, 1 H) 5,19 (t, J = 6,07 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 3,31 Hz, 2 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 571 (M+H)⁺, 1141 (2M+H)⁺. MS (ESI⁻) m/z 569 (M-H)⁻, 1139 (2M-H)⁻.

Ejemplo 438

2-(4-(4-Aminofeniltilio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-metilpropilfosfato sódico

Ejemplo 438A

1-Hidroxil-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

Una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1,0 g, 11,2 mmol), triletilamina (1,7 ml, 12,2 mmol) y N-(benciloxicarbonilo)-succinimida (3,1 g, 12,4 mmol) en THE (100 ml) a 0 °C se hicieron reaccionar durante 0,5 horas, y después a temperatura ambiente durante una hora más. La reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-20%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,5 g, cuantitativo).

Ejemplo 438B

1-(di-terc-Butoxifosforiloxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

El producto del Ejemplo 438A (0,80 g, 3,8 mmol), dietilfosforamidita de di-terc-butilo (1,07 ml, 3,8 mmol) y 1-H-tetrazol (0,63 g, 8,99 mmol) en THF (35 ml) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (35 ml), se enfrió a -45 °C y se trató con mCPBA (0,90 g, 4,0 mmol) durante 0,5 horas, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con Na₂CO₃ al 10%

(2 x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-25%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,926 g, 62%).

5 Ejemplo 438C

di-terc-Butil fosfato de 2-amino-2-metilpropilo

10 El producto del Ejemplo 438B (0,40 g, 0,96 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,21 g) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (1 ml) se agitaron en una atmósfera de hidrógeno durante 0,5 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para dar el producto del título (0,256 g).

Ejemplo 438D

15 4-(4-(1-(di-terc-butoxifosforilo)xi)-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de terc-butilo

20 A una solución del producto del Ejemplo 385E (100 mg, 0,19 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio [TBTU] (72 mg, 0,22 mmol), el producto del Ejemplo 438C (65 mg, 0,23 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,37 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de N₂. La reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-100%) para dar el compuesto del título (93 mg, 62%).

25

Ejemplo 438E

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-metilpropilfosfato sódico

30 El producto del Ejemplo 438D (90 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se hizo reaccionar gota a gota con ácido trifluoroacético [TFA] (0,5 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y se disolvió de nuevo en una mezcla de metanol y agua a la que se le añadió hidrogenocarbonato sódico (0,10 g, 1,19 mmol). La purificación del residuo en una columna de fase inversa C18 eluyendo con un gradiente de metanol en agua (0-100%) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (62,5 mg, 88%).
35 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,29 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,32 (s, 6 H) 3,03 - 3,20 (m, 1 H) 3,54 (d, J = 11,40 Hz, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 6,50 - 6,53 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H).

40 Ejemplo 439

4-(4-(1-Hidroxi-2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de metilo

45 A una solución del producto del Ejemplo 441D (30 mg, 0,061 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio [TBTU] (25 mg, 0,078 mmol) y 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (11 mg, 0,073 mmol) en DMSO (0,3 ml) se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,115 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-100%) para dar el compuesto del título (15,6 mg, 41%).
50 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,70 (s, 3 H) 3,15 - 3,28 (m, 1 H) 3,52 (dd, J = 10,66, 5,88 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 - 3,78 (m, 1 H) 5,10 (t, J = 6,07 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,14 - 7,39 (m, 8 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

55

Ejemplo 440

(S)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metilsulfonamido)feniltio)-N-(1-feniletil)benzamida

60 Una solución del producto del Ejemplo 385G (50 mg, 0,094 mmol) y trietilamina (0,030 ml, 0,215 mmol) en THF (1,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,008 ml, 0,103 mmol), se añadió gota a gota y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, seguido de adición gota a gota de más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (0,004 ml, 0,052 mmol) y reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente, partiendo con diclorometano y finalizando con acetato de etilo (25
65

mg, 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,46 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,15 - 3,28 (m, 1 H) 5,04 - 5,31 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,13 - 7,27 (m, 3 H) 7,26 - 7,45 (m, 7 H) 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 827, 1,65 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 10,00 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

5 Ejemplo 441

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzamido)-2-metilpropilfosfato sódico

10 Ejemplo 441A

4-(4-(Metoxicarbonilamino)feniltio)-3-nitrobenzoato de metilo

15 Una solución del producto del Ejemplo 385A (5,0 g., 16,4 mmol), piridina (2,7 ml., 32,8 mmol) y cloroformiato de metilo (1,3 ml, 16,4 mmol) en CH₂Cl₂ (130 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (500 ml) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ sat. (100 ml.), HCl 1 N (100 ml.) y salmuera (100 ml.). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (6 g, 100%).

20 Ejemplo 441B

3-Amino-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó por el procedimiento en el Ejemplo 385C sustituyendo el producto del Ejemplo 385B por el producto del Ejemplo 441A. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/CHCl₃ = 1/9) para dar el compuesto del título (rendimiento 88%).

Ejemplo 441C

30 Ácido 3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzoico

El compuesto del título se preparó (rendimiento 88%) por el procedimiento del Ejemplo 385D sustituyendo el producto del Ejemplo 385C por el producto del Ejemplo 441B.

35 Ejemplo 441D

Ácido 3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzoico

40 El compuesto del título se preparó (rendimiento 92%) por el procedimiento del Ejemplo 385E sustituyendo el producto del Ejemplo 385D por el producto del Ejemplo 441C.

Ejemplo 441E

45 4-(4-(1-(di-terc-butoxifosforiloxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de metilo

50 A una suspensión del producto del Ejemplo 441D (200 mg, 0,41 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N-tetrametiluronio [TBTU] (187 mg, 0,57 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió el producto del Ejemplo 438C (178 mg, 0,57 mmol) y después gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,220 ml, 1,10 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. Después de 2 horas la reacción se detuvo con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 x) y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (245 mg., 79%).

55 Ejemplo 441F

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzamido)-2-metilpropilfosfato sódico

60 El producto del Ejemplo 441E (240 mg., 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (1,6 ml.) se hizo reaccionar con TFA (1,6 ml.) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en agua (4 ml) y se trató con NaHCO₃ sólido (270 mg., 3,2 mmol) con agitación. La solución se purificó en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de metanol en agua (0-100%) para dar el compuesto del título (202 mg., 92%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,17 - 1,40 (m, 12 H) 2,98 - 3,11 (m, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 6,65 (s, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,32 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,18 - 8,29 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,84 (s, 1 H)

Ejemplo 442

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzamido)-2-fenilpropilfosfato sódico

5

Ejemplo 442A

1-Hidroxi-2-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

10 Se hizo reaccionar clorhidrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (0,5 g, 2,7 mmol) con N-(benciloxicarbonilo)-succinimida (0,73 g, 2,9 mmol) y trietilamina (0,82 ml, 5,9 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C durante 1,0 horas y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). El extracto se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en bruto, y se usó sin purificación adicional.

15

Ejemplo 442B

1-(di-terc-Butoxifosforiloxi)-2-fenilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

20 El producto del Ejemplo 442A (2,7 mmol), dietilfosforamidita de di-terc-butilo (0,80 ml, 2,7 mmol), y 1-H-tetrazole (0,50 g, 6,8 mmol) en THF (25 ml) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente, la reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se enfrió a -45 °C y se siguió de tratamiento con ácido metacloroperóxido (0,66 g, 3,0 mmol) durante 0,5 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo (70 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con carbonato sódico al 10% (2 x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-25%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,99 g, 78%).

25

Ejemplo 442C

30 di-terc-Butil fosfato de 2-amino-2-fenilpropilo

El producto del Ejemplo 442B (0,10 g, 0,21 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,02 g) en acetato de etilo (1 ml) y metanol (1 ml) se agitaron en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (0,073 g).

35

Ejemplo 442D

40 4-(4-(1-(di-terc-Butoxifosforiloxi)-2-fenilpropan-2-ilcarbamatoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de metilo

El compuesto del título se preparó (rendimiento 43%) por el procedimiento del Ejemplo 441E sustituyendo el producto del Ejemplo 441D por el producto del Ejemplo 442C.

45

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metoxicarbonilamino)feniltio)benzamido)-2-fenilpropilfosfato sódico

50 El compuesto del título se preparó (rendimiento 76%) por el procedimiento del Ejemplo 441F sustituyendo el producto del Ejemplo 441E por el producto del Ejemplo 442D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,25 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,93 - 3,08 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,71 - 3,82 (m, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,98 - 7,33 (m, 6 H) 7,39 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,56 - 7,68 (m, 1 H) 7,92 - 8,10 (in, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

55

Ejemplo 443

2-(4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropilfosfato sódico

60

4-(4-(1-(di-terc-butoxifosforiloxi)-2-fenilpropan-2-ilcarbamatoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de terc-butilo

65 El producto del Ejemplo 385E (100 mg, 0,19 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio [TBTU] (79 mg, 0,24 mmol) y el producto del Ejemplo 442C (90 mg., 0,26 mmol) en DMSO (1,0 ml)

se trataron gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron en una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La reacción se diluyó con AGUA (10 ml) con agitación. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con AGUA (3 x), NaHCO₃ acuoso saturado, después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (112 mg, 69%).

Ejemplo 443B

10 fosfato de 2-(4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclohexa-1,5-dienecarboxamido)-2-fenilpropilo

El compuesto del título se preparó (rendimiento 74%) por el procedimiento del Ejemplo 441F sustituyendo el producto del Ejemplo 441E por el producto del Ejemplo 443A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,26 (d, J = 6,84 Hz, 6 H) 1,75 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 6,55 - 6,63 (m, 3 H) 7,00 - 7,34 (m, 8 H) 7,58 - 7,70 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

Ejemplo 444

20 2-(4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropanoato de etilo

Ejemplo 444A

25 2-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropanoato de etilo

El producto del Ejemplo 385E (90 mg, 0,17 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [TBTU] (60 mg, 0,19 mmol) y 2-amino-2-fenilpropanoato de etilo (39 mg., 0,20 mmol) en DMSO (0,9 ml) se hizo reaccionar gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (0,060 ml, 0,34 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (10 ml) con agitación. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x), NaHCO₃ acuoso saturado, después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo 4: 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (93 mg, 78%).

Ejemplo 444B

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropanoato de etilo

El producto del Ejemplo 444A (93 mg.) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético [TFA] (0,60 ml) en diclorometano (0,60 ml), se añadió gota a gota a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de HPLC C-18 con una elusión de gradiente de acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua (0-100%). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron, se disolvieron en acetato de etilo, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido amorfo de color amarillo pálido (67 mg, 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,07 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,84 (s, 3 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H) 4,03 (c, J = 7,35 Hz, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,24 - 7,41 (m, 4 H) 7,52 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 1-84 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 10,13 (s, 1 H).

Ejemplo 445

55 (S)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 445A

Ácido (RS)-2-formamido-2-fenilpropanoico

Se hizo reaccionar ácido (RS)-2-amino-2-fenilpropanoico (20 g, 0,12 mol) en ácido fórmico al 88% (220 ml) con anhídrido acético (100 ml) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura interna a 60-65 °C. Después de la adición final, la reacción se agitó hasta que la temperatura interna bajó a 35 °C, y después se concentró. El residuo sólido se secó por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo sólido se disolvió en etanol caliente (70 ml), se trató con carbón activo (0,5 g) y se filtró. Se añadió agua caliente (210 ml) con agitación al filtrado caliente. La mezcla se enfrió en el refrigerador durante 3 días. Los cristales resultantes se recogió por filtración, se lavaron

con EtOH frío/agua (1:3) y se secaron a 60 °C durante 4 horas para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros. (17,8 g, 76%).

Ejemplo 445B

5

Ácido (S)-2-formamido-2-fenilpropanoico

El compuesto del título se preparó por el método de resolución quiral descrito en J. Chem. Soc., 1912, 101, 390.

10 Ejemplo 445C

2-Amino-2-fenilpropanoato de (S)-etilo

15 El producto del Ejemplo 445B (1,25 g, 7,6 mmol) en HCl 1 N (12,5 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se secó a 40 °C al vacío durante una noche para dar clorhidrato del ácido (S)-2-amino-2-fenilpropanoico en forma de un cristal de color pardo pálido (1,53 g). El aminoácido intermedio (1,5 g, 7,5 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) se hizo reaccionar gota a gota con cloruro de tionilo (2,7 ml., 37,5 mmol) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 23 horas. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml) y NaHCO₃ acuoso
20 sal 10% (1 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (1,28 g, 90%).

Ejemplo 445D

(S)-2-Amino-2-fenilpropan-1-ol

25

El producto del Ejemplo 445C (1,28 g, 6,6 mmol, preparado en) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (1,25 g, 33 mmol) en EtOH acuoso al 75% (32 ml) a reflujo durante 1 hora. La reacción se concentró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). La capa orgánica se lavó con solución al 10% de NaHCO₃ (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro
30 (1,09 g., 100%).

Ejemplo 445E

(S)-4-(4-aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

35

El producto del Ejemplo 454 (50 mg., 0,12 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio [TBTU] (42 mg, 0,13 mmol) y el producto del Ejemplo 445D (21 mg., 0,13 mmol) en DMSO (0,6 ml) se hicieron reaccionar gota a gota con N,N-diisopropiletilamina (0,040 ml, 0,24 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 2 horas y después se vertió en agua (10 ml) con agitación. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x) y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C-18 con una elusión de gradiente de acetonitrilo en TFA al 0,1% agua (0-100%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se disolvieron de nuevo en acetato de etilo, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (13 mg, 20%).
40 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,69 (s, 3 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 3,51 (dd, J = 10,85, 6,43 Hz, 1 H) 3,73 (dd, J = 10,85, 6,07 Hz, 1 H) 5,10 (t, J = 6,07 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 3 H) 7,22 - 7,37 (m, 4 H) 7,57 - 7,72 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H).
45

50 Ejemplo 446

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 446A

55

4-(4-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de (R)-terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó (rendimiento 84%) por el procedimiento del Ejemplo 385F haciendo reaccionar el producto del Ejemplo 385E con R-(-)-1-aminoindano. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,87-2,04 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,75-3,04 (m, 2H), 3,13-3,28 (m, 1H), 5,55 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 111 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,17 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 647 (M+H), ESI⁻ m/z: 645 (M-H)
65

Ejemplo 446B

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-[^]pirimidin-4-ilamino)benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó (rendimiento 89%) por el procedimiento en el Ejemplo 385G sustituyendo el producto del Ejemplo 385F por el producto del Ejemplo 446A. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,86-2,04 (m, 1H), 2,33-2,53 (m, 1H), 2,74-3,03 (m, 2H), 3,22 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,48-5,62 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 547 (M+H), ESI⁻ m/z: 545 (M-H)

Ejemplo 447

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)benzamida

15

Ejemplo 447A

(R)-1-Fenil-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíleno)etanamina

- 20 Una solución de 2,2,2-trifluoroacetofenona (7,0 g, 40 mmol), R-(+)- α -metilbencilamina (7,75 ml, 60 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,77 g, 4,0 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas con un purgador Dean-Stark. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (50 ml), se lavó con NaOH al 5% (1 x 50 ml), NH₄Cl saturado (4 x 30 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se secó a temperatura ambiente al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (11,1 g).

25

Ejemplo 447B

(R)-2,2,2-Trifluoro-1-fenil-N((R)-1-feniletíl)etanamina

30

- El producto del Ejemplo 447A (11,1 g, 40 mmol) en THF (60 ml) se trató gota a gota con una solución de cianoborohidruro sódico (5,3 g, 80 mmol) en THF (30 ml) a 5 °C durante 15 minutos, después 5 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (a pH 1) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se ajustó a pH 11 con K₂CO₃ y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se secó a temperatura ambiente al vacío para dar un producto en bruto (10,2 g) en forma de un líquido incoloro. El producto en bruto obtenido se diluyó con i-PrOH (71 ml), se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (7,05 g, 37 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió n-Hexano (71 ml) a la solución caliente y después la solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de i-PrOH y n-hexano (1:1) y se secó a 40 °C durante una noche al vacío para dar el compuesto del título en forma de tosilato (cristal incoloro, 9,3 g): rendimiento del 52% a partir de 2,2,2-trifluoroacetofenona

35

40

Ejemplo 447C

45

R-(-)-2,2,2-Trifluoro-1-feniletanamina

- Una mezcla de tosilato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-N((R)-1-feniletíl)etanamina (10,2 g, 23 mmol, preparada en el Ejemplo 447B), ciclohexeno (11,6 ml, 113 mmol) y Pd(OH)₂ al 20%/C (0,31 g) en EtOH (204 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró para dar un sólido incoloro. El residuo se diluyó con agua (50 ml), se ajustó a pH 11 con K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar un líquido ligeramente pardo (3,9 g). El residuo se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (3,2 g): rendimiento 81%. Pf. 106-108 °C/37 mmHg [α]_D²³: -23,1 ° (c = 0,97, EtOH) 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78 (s a, 2H), 4,40 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H) MS ESI⁺ m/z: 176 (M+H).

55

Ejemplo 447D

- 60 4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2,2,2-trifluoro-1-feniletílcarbamoil)feniltio)fenilcarbamato de (R)-terc-butilo

65

A una suspensión de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (120 mg, 0,23 mmol, preparada en el Ejemplo 385E) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio [HATU] (97 mg, 0,25 mmol) en DMSO (1,2 ml) se le añadió gota a gota R-(-)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (42 mg, 0,24 mmol, preparada en el Ejemplo 447C) y N,N-diisopropiletanamina (0,079 ml, 0,45

mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de N₂ y después se vertió en agua (20 ml) en agitación. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml) y NaHCO₃ al 10% (1 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un amorfo de color amarillo. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 3/1) para dar un amorfo de color amarillo pálido, que se solidificó mediante el tratamiento de i-Pr₂O. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con i-Pr₂O y se secó a 60 °C durante 5 horas al vacío para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (93 mg, 60%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,05 (quintuplete, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,22 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 689 (M+H), ESI⁻ m/z: 687 (M-H)

Ejemplo 447E

15 (R)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)benzamida

El compuesto del título se preparó (rendimiento 88%) por el procedimiento en el Ejemplo 385G sustituyendo el producto del Ejemplo 385F por el producto del Ejemplo 447D.

20 El compuesto del título se preparó (rendimiento 88%) por el procedimiento del Ejemplo 385G, sustituyendo el producto del Ejemplo 385F por el producto del Ejemplo 447D. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,60 (s a, 2H), 6,05 (quintuplete, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 589 (M+H)

Ejemplo 448

30 (R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2-fluoro-1-feniletíl)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 448A

(R)-2-Fluoro-1-feniletanamina

35 El compuesto del título se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 447A-C, sustituyendo 2,2,2-trifluoroacetofenona por 2-fluoroacetofenona (J. Fluorine Chem. 2001, 112, 357) en el Ejemplo 447A. 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83 (s a, 2H), 4,22-4,61 (m, 3H), 7,24-7,42 (m, 5H) MS ESI⁺ m/z: 140 (M+H).

Ejemplo 448B

40 4-(4-(2-Fluoro-1-feniletílcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de (R)-terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó (rendimiento 63%) por el procedimiento del Ejemplo 447D sustituyendo el producto del Ejemplo 447C por el producto del Ejemplo 448A. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50-4,80 (m, 2H), 5,33-5,50 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,21 (s, 1H) MS ESI⁺ m/z: 653 (M+H), ESI⁻ m/z: 651 (M+H).

Ejemplo 448C

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2-fluoro-1-feniletíl)-3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

55 El compuesto del título se preparó (rendimiento 71%) por el procedimiento del Ejemplo 385G sustituyendo el producto del Ejemplo 385F por el producto del Ejemplo 448B. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48-4,79 (m, 2H), 5,32-5,49 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,45 (s a, 1H) MS ESI⁺ m/z: 553 (M+H), ESI⁻ m/z: 551 (M+H).

Ejemplo 449

65 (RS)-4-(4-Amino-3-fluorofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 449A

Clorhidrato de 4-amino-3-fluorobencenotiol

5 Se trataron 2-fluoroanilina (9,8 ml, 0,1 mol) y tiocianato sódico (24,9 g, 0,3 mol) en MeOH (55 ml) con una solución fría de bromo (5,7 ml, 0,11 mol) en solución saturada de NaBr-MeOH (50 ml), añadida gota a gota a -5-0 °C durante 2 horas. Después de la adición, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (200 ml) con agitación, se ajustó a pH 8-9 con NaHCO₃ (10 g) y se agitó a 5 °C durante 30 minutos. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente durante una noche al vacío para dar un producto en

10 bruto de 2-fluoro-4-tiocianatoanilina (14,5 g) en forma de un cristal ligeramente pardo. Una mezcla de la 2-fluoro-4-tiocianatoanilina en bruto (14,5 g) y ácido clorhídrico concentrado (58 ml) en EtOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con EtOH frío e i-Pr₂O, se secaron a temperatura ambiente durante una noche al vacío para dar el compuesto del título en forma de su sal clorhidrato (cristal de color amarillo

15 pálido, 10,1 g, 56%).

Ejemplo 449B

4-(4-Amino-3-fluorofeniltio)-3-nitrobenzoato de metilo

20 Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (3,0 g, 14 mmol), el producto del Ejemplo 449A (2,8 g, 16 mmol,) y Cs₂CO₃ (8,9 g, 27 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se vertió en agua (90 ml) con agitación y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un cristal de color

25 amarillo. El residuo cristalino se suspendió en 30 ml de i-Pr₂O y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con i-Pr₂O y se secaron a 40 °C al vacío durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (3,6 g, 82%).

Ejemplo 449C

4-(3-Fluoro-4-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)feniltio)-3-nitrobenzoato de metilo

30 El producto del Ejemplo 449B (2,0 g, 6,2 mmol) y piridina (0,55 ml, 6,8 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se hizo reaccionar gota a gota con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,92 ml, 6,5 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml). Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua e i-Pr₂O y se secaron a temperatura ambiente al vacío durante una noche para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (2,9 g, 93%).

Ejemplo 449D

3-Amino-4-(3-fluoro-4-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)feniltio)benzoato de metilo

40 El producto del Ejemplo 449C (2,8 g, 5,6 mmol), polvo de Fe (1,6 g, 28 mmol) y NH₄Cl (1,5 g, 28 mmol) en una mezcla de EtOH (28 ml), THF (14 ml) y agua (28 ml) se sometió a reflujo cuidadosamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró. El residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo y agua, y se ajustó a pH 8-9 con NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna (SiO₂, n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (1,3 g, 48%).

Ejemplo 449E

4-(3-Fluoro-4-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoato de metilo

55 Una suspensión del producto del Ejemplo 8E (0,50 g, 2,3 mmol) y el producto del Ejemplo 449D en AcOH (10 ml) se calentó a 120 °C durante 1 hora en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y se ajustó a pH 9-10 con K₂CO₃ en agitación. La capa orgánica se lavó con agua (1 x 30 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo oleoso se separó por cromatografía en columna (SiO₂, n-hexano/acetato de etilo = 1/3), las fracciones que contenían el producto se solidificaron en tratamiento de i-Pr₂O. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con i-Pr₂O, y se secó a 40 °C al vacío durante una noche para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo

60 (1,26 g, 85%).

65

Ejemplo 449F

Ácido 4-(4-Amino-3-fluorofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico

- 5 El producto del Ejemplo 449E (1,25 g, 2,0 mmol) en THF (12,5 ml) se hizo reaccionar gota a gota con una solución acuosa de LiOH [preparada a partir de LiOH monohidrato (0,42 g, 10 mmol) y agua (8,4 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas y después se concentró. La mezcla acuosa se diluyó con 50 ml de agua, se lavó con acetato de etilo (1 x 40 ml) y después se acidificó cuidadosamente a pH 5-6 con HCl 1 N en agitación. Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó a 40 °C durante 3 días al vacío para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color pardo pálido (0,77 g, 87%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 450 (M+H), ESI⁻ m/z: 448 (M-H).

Ejemplo 449G

2-Amino-2-fenilpropanoato de (RS)-metilo

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de metil éster clorhidrato de 2-fenilglicina por el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 1995, 38, 4446.

Ejemplo 449H

- 25 (RS)-2-Amino-2 fenilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 449G (0,58 g, 3,2 mmol) y borohidruro sódico (0,12 g, 3,2 mmol) en EtOH acuoso al 75% (7,6 ml) se calentaron a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar el compuesto del título un aceite viscoso incoloro, que después se cristalizó (0,27 g, 55%). 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (s, 3H), 1,86 (s, 2H), 3,59 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,31 -7,41 (m, 2H), 7,41 -7,49 (m, 2H). MS ESI⁺ m/z: 152 (M+H).

Ejemplo 449I

- 35 (RS)-4-(4-Amino-3-fluorofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida

Al producto del Ejemplo 449F (150 mg, 0,31 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotiazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio [HATU] (132 mg, 0,21 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadió el producto del Ejemplo 449H (49 mg, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol), añadido gota a gota a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en agua (30 ml) con agitación. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (1 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml) y NaHCO₃ al 10% (1 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elusión de gradiente de acetato de etilo/MeOH = 98/2 a 95/5) para dar un sólido de color amarillo. La trituración de las fracciones que contenían el producto con acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (86 mg, 48%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,0, 5,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,3, 5,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 583 (M+H), ESI⁻ m/z: 581 (M-H).

Ejemplo 450

- 55 (R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 450A

- 60 Ácido (R)-2-Formamido-2-fenilpropanoico

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 445A por el método de resolución quiral descrito en J. Chem. Soc., 1912, 101, 390.

Ejemplo 450B

2-Amino-2-fenilpropanoato de (R)-etilo

El compuesto del título se preparó (1,12 g, 76%) por el procedimiento del Ejemplo 445C sustituyendo el producto del Ejemplo 445B por el producto del Ejemplo 450A.

5 Ejemplo 450C

(R)-2-Amino-2-fenilpropan-1-ol

10 El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 445D sustituyendo el producto del Ejemplo 450B por el producto del Ejemplo 445C para dar un aceite viscoso incoloro (0,57 g, 67%). $[\alpha]_D^{23}$: -13,8° (c = 1,05, EtOH). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28 (s, 3H), 1,76 (s a, 2H), 3,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 2H). MS ESI⁺ m/z: 152 (M+H).

15 Ejemplo 450D

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

20 El compuesto del título se preparó (rendimiento 58%) por el procedimiento del Ejemplo 445E sustituyendo el producto del Ejemplo 445D por el producto del Ejemplo 450C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,3, 5,8 Hz, 1H), 5,57 (s a, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 565 (M+H), ESI⁻ m/z: 563 (M-H).

25

Ejemplo 451

(RS)- 4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-G]pirimidin-4-ilamino)benzamida

30 Ejemplo 451A

N'-(3-Ciano-5-fluoro-6-Isopropilpiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

35 A una solución de N-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (3,0 g, 14 mmol) en CH₃CN seco (139 ml) se le añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano [SELECTFLUOR™] (5,4 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de N₂, después se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (5 x 40 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,63 g, 19%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (septu.-d, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 235 (M+H).

40

Ejemplo 451B

4-(4-(terc-Butoxicarbonilamino)feniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó (rendimiento 62%) por el procedimiento del Ejemplo 385D, sustituyendo el producto del Ejemplo 8E por el producto del Ejemplo 451A.

50 Ejemplo 451C

Ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)feniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico

55 El compuesto del título se preparó (rendimiento 84%) por el procedimiento del Ejemplo 385E, sustituyendo el producto del Ejemplo 385D por el producto del Ejemplo 451B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,43-3,58 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,71 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 12,99 (s a, 1H). MS ESI⁺ m/z: 550 (M+H) ESI⁻ m/z: 548 (M-H).

60

Ejemplo 451D

Ácido 4-(4-aminofeniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico

65 El producto del Ejemplo 451C (0,23 g, 0,4 mmo) en CH₂Cl₂ (4,6 ml) se trató gota a gota con ácido trifluoroacético

[TFA] (1,15 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua, se hizo básico con K₂CO₃, se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó a pH 5-6 con HCl 1 N, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y i-Pr₂O y se secó a 40 °C al vacío durante una noche para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (0,13 g, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,42-3,60 (m, 1H), 5,64 (s a, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,65-8,80 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,91 (s a, 1H). MS ESI⁺ m/z: 450 (M+H), ESI⁻ m/z: 448 (M-H).

10 Ejemplo 451E

(RS)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)benzamida

15 El compuesto del título se preparó (rendimiento 30%) por el procedimiento del Ejemplo 449I, sustituyendo el producto del Ejemplo 449H por el producto del Ejemplo 451D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 10,7, 5,9 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (s a, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,76 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 583 (M+H), ESI⁻ m/z: 581 (M-H).

Ejemplo 452

(R)-4-(4-Amino-3-fluorofeniltio)-W-(1-hidro no)benzamida

25 El compuesto del título se preparó (rendimiento 61%) por el procedimiento del Ejemplo 449I, sustituyendo el producto del Ejemplo 449H por el producto del Ejemplo 450C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,23 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,2, 5,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 583 (M+H), ESI⁻ m/z: 581 (M-H).

Ejemplo 453

35 (S)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)benzamida

Ejemplo 453A

40 4-(2-(6-Fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletílcarbamoil)feniltio)fenilcarbamoato de (S)-terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 385F, sustituyendo el producto del Ejemplo 385E por el producto del Ejemplo 451C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,42-3,57 (m, 1H), 5,07-5,22 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8:8 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,81 (d, 8,1 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 653 (M+H), ESI⁻ m/z: 651 (M-H).

50 Ejemplo 453B

-(S)4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-fluoro-7-isopropilpirido[2,3-d]pymidin-4-ilamino)-N-(1-feniletíl)benzamida

55 El compuesto del título se preparó (rendimiento 70%) por el procedimiento del Ejemplo 385G, sustituyendo el producto del Ejemplo 385F por el producto del Ejemplo 453A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 5,07-5,22 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H). MS ESI⁺ m/z: 553 (M+H), ESI⁻ m/z: 551 (M-H).

60 Ejemplo 454

Sal de ácido bistrifluoroacético del ácido 4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico

65 El producto del Ejemplo 385E (808 mg, 1,52 mmol) se disolvió en diclorometano (8 ml), se trató con ácido

trifluoroacético (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo oleoso se recogió en diclorometano/hexanos (25 ml, 1:1 v/v) y se concentró de nuevo. El secado a alto vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo oscuro (1,01 g, cuantitativo). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,21 -3,43 (m, 1 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,83 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 8,82 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 432 (M+H)⁺, MS (ESI⁻) m/z 430 (M-H)⁻.

Ejemplo 455

4-(4-aminofeniltio)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Al producto del Ejemplo 454 ((0,238 g, 0,55 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,059 g, 0,66 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletil amina (base de Hunigs) (0,192 ml, 1,10 mmol) y por último, tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [TBTU] (0,195 g, 0,606 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. Una segunda alícuota de TBTU (0,184 g, 0,572 mmol) y Base de Hunigs (0,190 ml), 1,10 mmol se añadió y la agitación se continuó durante treinta minutos más, momento en el que la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua tres veces, después se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano-metanol) después HPLC preparativa (C₁₈) (gradiente de metanol en TFA al 0,1%/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y se diluyeron con solución al 5% de bicarbonato sódico. El precipitado resultante se aisló por filtración al vacío, se lavó con y se secó al vacío para dar el producto deseado (0,0766 g, 28%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,16 - 3,29 (m, 1 H) 3,48 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 4,88 (t, J = 5,88 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,61 - 7,64 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H). (ESI⁺) m/z 503,3 (M+H)⁺ (ESI⁻) m/z 501,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 456

4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-1-fenoxipropan-2-il)benzamida

Ejemplo 456A

4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-metil-1-fenoxipropan-2-ilcarbamoil)feniltio)fenilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó (rendimiento 100%) por el procedimiento del Ejemplo 385F, sustituyendo S-(-)-α-metilbencilamina por clorhidrato de 2-metil-1-fenoxipropan-2-amina preparada como se describe en JACS, 73, 2584(1951).

Ejemplo 456B

4-(4-Sminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-1-fenoxipropan-2-il)benzamida

El compuesto del título se preparó (rendimiento 100%) por el procedimiento del Ejemplo 385G, sustituyendo el producto del Ejemplo 385F por el producto del Ejemplo 456B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,43 (s, 6 H) 3,16 (s, 1 H) 4,15 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,65 - 6,72 (m, 1 H) 6,90 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,17-7,36 (m, 2 H) 7,46 (s, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 10,05- 10,32 (m, 1 H). (ESI⁺) m/z 579,4 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 577,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 457

4-(4-Aminofeniltio)-N-(4-hidroxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ejemplo 457A

4-(terc-Butildimetilsililoxi)butan-2-ona

Se hizo reaccionar 4-hidroxibutan-2-ona (1,0 g, 11,35 mmol), imidazol (1,16 g, 17 mmol) en DMF (15 ml) con cloruro de terc-butildimetilsililo (1,7 g, 11,35 mmol) durante tres horas a temperatura ambiente. La reacción se repartió con éter y agua. La fase acuosa se extrajo varias veces con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron varias veces con agua después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,16 g, 94%).

Ejemplo 457B

4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-fenilbutan-2-ol

- 5 El producto del Ejemplo 457A (2,0 g, 9,88 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0° C en una atmósfera de nitrógeno se hizo gota a gota reaccionar con bromuro de fenilmagnesio en forma de una solución 3,0 M en éter (5,0 ml, 15 mmol) mediante una jeringa y después se agitó durante una hora. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio y la reacción se repartió con éter y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite transparente (2,71 g, cuantitativo).

Ejemplo 457C

3-Fenilbutano-1,3-diol

- 15 El producto del Ejemplo 457B (2,71 g, 9,66 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se hizo reaccionar con fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) en forma de una solución 1,0 M en THF (10,6 ml, 10,6 mmol) y se agitó durante 0,5 horas. La reacción se repartió mixture con acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar el diol deseado en forma de un aceite transparente (1,38 g, 86%).

Ejemplo 457D

- 25 2,4-dimetil-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina

El producto del Ejemplo 457C (0,994 g, 5,98 mmol) en acetonitrilo (2,6 ml, 50 mmol) se añadió gota a gota con agitación rápida y refrigeración a ácido sulfúrico concentrado (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad adecuada para mantener la temperatura interna a 6 °C o inferior. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante cuarenta y cinco minutos más, y después se inactivó vertiéndola sobre hielo. La solución resultante se extrajo tres veces con diclorometano. La fase acuosa se enfrió con hielo, se hizo básica con NaOH sólido y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite transparente (0,886 g, 78%).

35

Ejemplo 457E

3-Amino-3-fenilbutan-1-ol

- 40 El producto del Ejemplo 457D (0,886 g, 4,68 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente se hizo reaccionar con NaOH 6 N (15 ml) y la mezcla resultante calentó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante una noche. El metanol se evaporó al vacío y el residuo acuoso se aisló por extracción con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,717 g, 93%) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

45

Ejemplo 457F

4-(4-Aminofenil)tió-N-(4-hidroxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

- 50 Al producto del Ejemplo 454 (0,050 g, 0,117 mmol) en DMSO (800ul) se le añadió 3-amino-3-fenilbutan-1-ol (0,023 g, 0,140 mmol) seguido de *N,N*-diisopropil etil amina (Base de Hunigs) (41 ul, 0,233 mmol) y por último, tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [TBTU] (0,045 g, 0,142 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se repartió con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua tres veces, después se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (C₁₈) (metanol-TFA al 0,1%/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío, se diluyeron con una solución al 5% de bicarbonato sódico y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad al vacío. El sólido de color amarillo resultante se trituró con éter y se recogió por filtración al vacío para dar el producto deseado (0,0112 g, 17%).
- 55 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,90 - 2,16 (m, 2 H) 3,14-3,28 (m, 1 H) 3,46 -3,57 (m, J = 5,88 Hz, 1 H) 4,98 (t, J = 4,23 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 7,06 - 7,22 (m, 3 H) 7,22 - 7,35 (m, 5 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,85 (d, 1 H) 10,12 (s, 1 H). (ESI⁺) m/z 579,3 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 577,3 (M-H)⁻.

65

Ejemplo 458

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

5 Ejemplo 458A

N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-bencenosulfonamida

10 Una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (2,561 g, 10 mmol) en ácido acético (20 ml) se trató con 4-bromoaniilina (1,72 g, 10 mmol) y acetato sódico anhidro (1,23 g, 15 mmol), después se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, co-evaporando el aceite con cloruro de metileno/hexanos. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno seguido de acetato de etilo al 5%/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,038 g, 52%).

Ejemplo 458B

20 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-bencenosulfonamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 458A (500 mg, 1,277 mmol), 4-aminotiofenol (240 mg, 1,915 mmol) y acetato sódico anhidro (524 mg, 6,384 mmol) en etanol anhidro (9 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se retiró por evaporación rotatoria al vacío. 25 El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, co-evaporando el aceite con cloruro de metileno/hexanos para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja (613 mg, 100%).

Ejemplo 458C

30 Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del Ejemplo 458B (613 mg, 1,277 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (418 mg, 1,92 mmol) a temperatura ambiente, después la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de dicarbonato de di-terc-butilo (500 mg) y la reacción se sometió a reflujo durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 3%/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (512 mg, 69%).

Ejemplo 458D

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

45 El producto del Ejemplo 458C (510 mg, 0,879 mmol), polvo de hierro (302 mg, 5,40 mmol) y cloruro de amonio (308 mg, 5,76 mmol) en agua (4 ml) y etanol (8 ml) se calentaron a 80 °C durante 40 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (436 mg, 90%).

Ejemplo 458E

Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

55 Una solución del producto del Ejemplo 8E (59 mg, 0,2725 mmol) y el producto del Ejemplo 458D (150 mg, 0,2725 mmol) en ácido acético (4 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 25 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotatoria al vacío y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4 x). El residuo se secó al vacío, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 4%/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (67 mg, 34%).

Ejemplo 458F

65 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

El producto del Ejemplo 458E (44 mg, 0,061 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria al vacío y el aceite residual se secó a alto vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5%/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,13-3,38 (m, 1 H), 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,01 - 7,09 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 6,62, 1,47 Hz, 1 H), 8,66 - 8,80 (m, 1 H), 8,90 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 621/623 (M+M)⁺.

10 Ejemplo 459

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

15 El producto del Ejemplo 458D se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 9B usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 458E sustituyendo el producto del Ejemplo 9B por el producto del Ejemplo 8E para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 458F, seguido de cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,63 (dd, J = 7,72, 0,74 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 7,72, 1,10 Hz, 1 H), 8,70 - 8,83 (m, 1 H), 8,88 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 593/595 (M+H)⁺.

25 **Evaluación biológica**

Se analizaron compuestos representativos de la invención de acuerdo con los ensayos descritos a continuación.

Se usan los siguientes acrónimos en este documento:

- 30 CI₅₀ concentración inhibitoria al 50 %
 CT₅₀ concentración de 50 % de toxicidad
 DMEM Medio Esencial Modificado de Dulbecco™
 ARN ácido ribonucleico
 RT-PCR reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
 35 SEAP fosfatasa alcalina secretada

40 El genoma del virus de la hepatitis C codifica una poliproteína grande, que después del procesamiento produce los componentes funcionales necesarios para sintetizar ARN de descendencia. Las líneas celulares seleccionables que producen niveles altos y sostenidos de ARN de VHC subgenómico (replicones) han derivado de células de hepatoma humano (Huh7) como se describe en Ikeda *et al.*, J. VIROLOGY, 76(6): 2997-3006 (2002), y Blight *et al.*, SCIENCE, 290: 1972-1974 (2000). Se considera que el mecanismo de replicación de ARN en estas líneas celulares es idéntico a la replicación de ARN de VHC de longitud completa en hepatocitos infectados. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de replicación de ARN de VHC en los sistemas de ensayo de replicón descritos a continuación.

45 *Evaluación de los inhibidores de VHC en el replicón de VHC*

Se evaluaron compuestos representativos de la invención con respecto a su efecto inhibitorio sobre replicones del VHC genotipo 1a y 1b. También se evaluaron por ensayo de MTT con respecto a citotoxicidad para las células hospedadoras. Las líneas celulares se mantuvieron de acuerdo con los métodos descritos en Yi *et al.*, VIROLOGY, 304(2): 197-210 (2002).

A. Ensayo de ARN y ensayo de SEAP

55 El fin de estos ensayos fue evaluar la eficacia de los compuestos en la inhibición de la replicación de replicones de VHC genotipo 1a y 1b *in vitro*.

60 Se sembraron células de replicón de genotipo 1a y/o 1b a 3-5 x 10³ células por pocillo en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contenía suero de ternero fetal 5 %. Al día siguiente, el medio de cultivo se retiró y se reemplazó con medio nuevo que contenía ocho diluciones seriadas del compuesto. El cultivo de control no tratado se trató de una manera idéntica excepto que no se añadió inhibidor al medio. Las placas se incubaron en un incubador de CO₂ a 37 °C. El día 4, se añadieron 100 µl de tampón de lisis (RTL) (Qiagen) a cada pocillo después de la retirada del medio de cultivo. Se purificó ARN de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Qiagen RNeasy) y se eluyó en 200 µl de agua. El nivel de ARN de VHC se cuantificó a partir de una parte (5 µl de 200 µl) del ARN purificado por método de RT-PCR en tiempo real. Los cebadores y sonda derivaron de secuencia específica en la Región 5' No traducida (5'UTR). Se realizó reacción de RT-PCR a 48 °C durante 30 minutos, seguido de 40 ciclos a 95 °C, 15 s;

54 °C, 30 s; y 72 °C, 40 s. Como alternativa, la actividad de SEAP se midió en cada sobrenadante de cultivo después de cuatro días de incubación con compuesto de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se calculó el porcentaje de reducción de ARN o SEAP de VHC en presencia de compuesto y se calculó la concentración inhibidora al 50 % (CI₅₀) por análisis de regresión no lineal usando el programa Prism (versión 4.0, software GraphPad, San Diego, CA).

Cuando se ensayaron usando el método anterior, los compuestos representativos de la presente invención inhibieron la replicación del replicón de VHC con valores de CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 100 µM.

B. Ensayo de citotoxicidad

El fin de este ensayo fue determinar la toxicidad de los compuestos en células hospedadoras virales *in vitro*.

La citotoxicidad de los compuestos se midió usando un ensayo de viabilidad/proliferación de células basado en enzimas mitocondriales en células de replicón. Brevemente, se sembraron células de replicón de VHC a 3-5 x 10³ células por pocillo en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FCS al 5 %. El día 1, se retiró medio de cultivo y se reemplazó con medio nuevo que contenía ocho diluciones seriadas del compuesto. El cultivo de control no tratado se trató de una manera idéntica excepto que no se añadió inhibidor al medio. Las placas se incubaron en un incubador de CO₂ a 37 °C. El día 4, se añadió solución madre de la sal de tetrazolio, MTT (4 mg/ml en PBS, Sigma cat. N° M 2128), a cada pocillo a 25 µl por pocillo. Las placas se incubaron adicionalmente durante 4 horas, se trataron con SDS 20 % más HCl 0,02 N a 50 µl por pocillo para lisar las células. Después de una incubación durante una noche, la densidad óptica se midió leyendo las placas a longitudes de onda de 570/650 nm. Se calculó el porcentaje de reducción de color azul de formazán formado en relación con el control y se calculó la concentración de 50 % de toxicidad (CT₅₀) por análisis de regresión no lineal usando el programa Prism (versión 4.0, software GraphPad, San Diego, CA).

Cuando se ensayaron usando el método anterior, los valores de CT₅₀ de compuestos representativos de la presente invención fueron mayores que los valores de CI₅₀ correspondientes de estos compuestos.

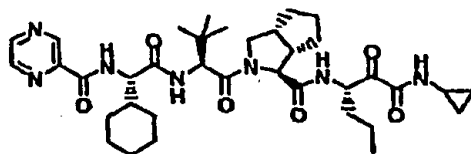
Composiciones farmacéuticas y usos

La presente invención presenta composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Como un ejemplo no limitante, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención, seleccionándose de forma independiente cada compuesto de la Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h). Preferiblemente, cada compuesto se selecciona de forma independiente de los Ejemplos 1-457.

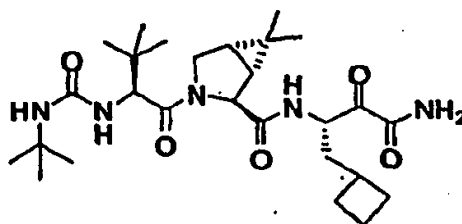
La presente invención también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser zwitteriones o derivar de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención conserva la eficacia biológica del ácido o base libre del compuesto sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida, tiene una relación de beneficio/riesgo razonable y es eficaz para su uso pretendido y no es indeseable biológicamente o de otro modo. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero sin limitación las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Los grupos que contienen nitrógeno básico también pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, metil, etil, propil o butil cloruros o yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil o diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, decil, lauril, miristil o estearil cloruros, bromuros o yoduros), haluros de aralquilo (por ejemplo, bencil o fenetil bromuros). Otras sales que pueden usarse en la presente invención incluyen sales con metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas. Los ejemplos de ácidos que pueden usarse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico u otros ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

La presente invención presenta adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y otro agente terapéutico. En un ejemplo no limitante, una composición farmacéutica de la presente invención incluyen 1, 2, 3 o más compuestos de la invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) y 1, 2, 3 o más agentes terapéuticos. Como ilustración pero no como limitación, estos otros agentes terapéuticos pueden seleccionarse de agentes antivirales (por ejemplo agentes anti-VIH u otros agentes anti-VHC), inmunomoduladores, agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos o agentes

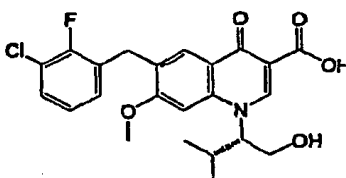
antiinflamación. Los ejemplos específicos de estos otros agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, ribavirina; interferones (por ejemplo, IFN alfa 2a o 2b); inhibidores de proteasa, inmunosupresores; anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos quiméricos o monoclonales terapéuticos); ARNpi o antisentido; inhibidores de VIH, inhibidores de hepatitis B (VHB); agentes para tratar cirrosis e inflamación del hígado; IFN omega (BioMedicines Inc., Emeryville, CA); inhibidor de serina proteasa BILN-2061 (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania); antiviral Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA); IFN-alfa 2a Roferon A (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); IFN-alfa 2a PEGilado/ribavirina Pegasys y Ribavirin (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); inmunosupresores de IgG de VHC CellCept (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); IFN-alfa n1 linfoblastoide Wellferon (GlaxoSmithKline pic, Uxbridge, Reino Unido); IFN-alfa 2b de albúmina Albuferon-alpha (Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD); ribavirina Levovirin (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA); inhibidor de caspasa IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); antifibrótico IP-501 (Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA); INF-gamma Actimmune (InterMune Inc., Brisbane, CA); IFN alfacon-1 Infergen A (InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA); antisentido ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY); inhibidor de RdRp JTK-003 (Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón); IFN-alfa 2a PEGilado/inmunomodulador Pegasys y Ceplene (Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA); inmunomodulador Ceplene (Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); inmunosupresor de IgG de VHC Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL); IFN-alfa 2b/alfa 1-timosin Intron A y Zadaxin (RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, Nm/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); inhibidor de IMPDH Levovirin (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); inhibidor de IMPDH Viramidine (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); ribozima Heptazyme (Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO); IFN-alfa 2b Intron A (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b PEGilado PEG-Intron (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b/ribavirina Rebetrin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Ribavirina (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b PEGilado/ribavirina PEG-Intron/Ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); inmunomodulador Zadazim (SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); IFN-beta 1a Rebif (Serono, Ginebra, Suiza); IFN-beta y EMZ701 (Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá); inhibidor de beta-tubulina T67 (Tularik Inc., South San Francisco, CA); inhibidor de IMPDH VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA); inhibidor de serina proteasa VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co., Inc., Indianapolis, IN); IFN-alfa natural Omniferon (Viragen Inc., Plantation, FL); anticuerpo monoclonal XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals);



30 (en lo sucesivo en este documento compuesto VX-950, Vertex Pharmaceuticals Inc.)



(en lo sucesivo en este documento compuesto SCH503034, Schering-Plough Co.); y



35 (en lo sucesivo en este documento compuesto GS9137, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA). También puede incluirse cualquier otro agente o agentes terapéuticos deseables en una composición farmacéutica de la presente invención.

40 En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) y uno o más agentes antivirales adicionales.

45 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) y uno o más agentes anti-VHC adicionales. En un ejemplo, cada uno de los compuestos de la presente invención se selecciona de forma independiente de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o Ejemplos 1-457, y cada uno de los otros agentes anti-VHC se selecciona de forma independiente de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC (por ejemplo,

inhibidores de polimerasa de tipo nucleosídico o no nucleosídico), inhibidores de proteasa de VHC o inhibidores de helicasa de VHC.

5 En una realización adicional, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) y dos o más inhibidores anti-VHC adicionales. Preferiblemente, cada compuesto de la presente invención se selecciona de forma independiente de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o de los Ejemplos 1-457. Los inhibidores anti-VHC adicionales pueden seleccionarse de la misma clase de inhibidores (por ejemplo, se seleccionan todos ellos de los inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC o de inhibidores de proteasa de VHC), o pueden
10 seleccionarse de diferentes clases de inhibidores (por ejemplo, uno o más seleccionan de inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC y el otro u otros se seleccionan de inhibidores de proteasa de VHC).

15 En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC. Preferiblemente, cada compuesto de la presente invención se selecciona de forma independiente de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o Ejemplos 1-457.

20 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un inhibidor de proteasa de VHC. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o Ejemplos 1-457.

25 En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo), al menos un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC y al menos un inhibidor de proteasa de VHC. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o Ejemplos 1-457.

30 En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y dos o más agentes anti-VHC cada uno de los cuales se selecciona de forma independiente de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC o inhibidores de proteasa de VHC. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o Ejemplos 1-457.

35 En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y tres o más agentes anti-VHC adicionales cada uno de los cuales se selecciona de forma independiente de inhibidores de ARN polimerasa dependientes de ARN de VHC o inhibidores de proteasa de VHC. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o Ejemplos 1-457.

40 Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC incluyen los descritos en los documentos WO 0190121(A2), US6348587B1, WO 0160315, WO 0132153, EP1162196A1 y WO 0204425. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de proteasa de VHC incluyen BILN-2061, VX-950 y SCH503034.

45 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y uno o más agentes antivirales adicionales, tales como agentes anti-VHB o anti-VIH. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-VHB incluyen adefovir, lamivudina, y tenofovir. Los ejemplos no limitantes de fármacos anti-VIH incluyen ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida, T-1249, y otros inhibidores de proteasa, transcriptasa inversa, integrasa o fusión de VIH. Otros agentes
50 antivirales deseables también pueden incluirse en una composición farmacéutica de la presente invención, como se apreciará por los expertos en la materia.

55 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un agente anti-VHB. En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas 1, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d), 1(e), 1(f), 1(g) o 1(h), o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un agente anti-VIH. En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente
60 invención comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas 1, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d), 1(e), 1(f), 1(g) o 1(h), o de los Ejemplos 1-457 o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un agente anti-hepatitis A, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G.

65 En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un agente adecuado para tratar inflamación del hígado.

Una composición farmacéutica de la presente invención típicamente incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen azúcares (por ejemplo, lactosa, glucosa o sacarosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz o almidón de patata), celulosa o sus derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o acetato de celulosa), aceites (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de soja), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), agentes tamponantes (por ejemplo, hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio), agar, ácido alginico, goma de tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, agua sin pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, etanol o soluciones de tampón fosfato. También pueden incluirse lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saporíferos o perfumantes, conservantes o antioxidantes en una composición farmacéutica de la presente invención, como se aprecia por los expertos en la materia.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un paciente que lo necesite mediante una diversidad de vías, tales como por vía oral, parenteral, sublingual, rectal, tópica o por pulverización de inhalación. La administración tópica puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. La administración parenteral incluye, pero sin limitación, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intraesternales y técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse basándose en sus vías de administración usando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse una preparación inyectable estéril como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Pueden prepararse supositorios para administración rectal mezclando fármacos con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao o polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán los fármacos. Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, los compuestos activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender otras sustancias además de diluyentes inertes, tales como agentes lubricantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables que contengan diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica. Las formas de dosificación líquida también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, saporíferos o perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 6.703.403. La formulación de fármacos que son aplicables para la presente invención se analizan en general en, por ejemplo, Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), y Lachman, L, eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, Nueva York, N. Y., 1980).

La presente invención presenta adicionalmente métodos para usar los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) para inhibir replicación de VHC. En una realización, los métodos comprenden poner en contacto virus de VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo), inhibiendo de este modo la replicación del virus VHC. En otra realización, los métodos comprenden poner en contacto células infectadas con virus VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo), inhibiendo de este modo la replicación del virus VHC en las células. En otra realización más, los métodos comprenden poner en contacto virus VHC o células infectadas con una cantidad eficaz de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos), inhibiendo de este modo la replicación del virus VHC. Como se usa en este documento, "inhibir" significa reducir significativamente, o suprimir, inhibiéndose la actividad (por ejemplo, replicación viral). En muchos casos, los compuestos representativos de la presente invención pueden reducir la replicación de virus VHC (por ejemplo, en ensayos de replicación de VHC como se ha descrito anteriormente) en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir todos los subtipos de VHC. Los ejemplos de subtipos de VHC que son aptos para la presente invención incluyen, pero sin limitación, genotipos de VHC 1, 2, 3, 4, 5 y 6, incluyendo genotipos de VHC 1a, 1b, 2a, 2b, 2c o 3a. En una realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) se usan para inhibir la replicación de genotipo 1a de VHC. En otra realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) se usan para inhibir la replicación de genotipo 1b de VHC. En otra realización más, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) se usan para inhibir la replicación de ambos genotipos de VHC 1 a y 1 b.

La presente invención también presenta métodos para usar los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) para tratar infección por VHC. Estos métodos típicamente comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato, profármaco del mismo) a un paciente con VHC, reduciendo de este modo el nivel viral de VHC en la sangre o hígado

del paciente. Como se usa en este documento, el término "tratar" se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección al que se aplica dicho término. El término "tratamiento" se refiere al acto de tratar. En una realización, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéutica eficaz de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) a un paciente con VHC; reduciendo de este modo el nivel viral de VHC en la sangre o hígado del paciente. Preferiblemente, el compuesto o compuestos empleados en estos métodos tienen la Fórmula I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o se selecciona de los Ejemplos 1-457, o es una sal, solvato o profármaco de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención presenta métodos para usar una composición farmacéutica de la presente invención para tratar infección por VHC. Puede usarse cualquier composición farmacéutica descrita en este documento para este fin. Estos métodos típicamente comprenden administrar una cantidad terapéutica eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente con VHC, reduciendo de este modo el nivel viral de VHC en la sangre o hígado del paciente. Cuando la composición farmacéutica incluye otro agente o agentes terapéuticos, también puede tratar otras enfermedades, trastornos o afecciones en el paciente.

En una realización, la composición farmacéutica que se administra comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos otro agente anti-VHC seleccionado de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC, inhibidores de proteasa de VHC o inhibidores de helicasa de VHC. En otra realización, la composición farmacéutica que se administra comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos dos otros agentes anti-VHC cada uno de los cuales se selecciona de forma independiente de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC, inhibidores de proteasa de VHC o inhibidores de helicasa de VHC. En otra realización más, la composición farmacéutica que se administra comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y 1, 2 o más inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC (por ejemplos, los descritos en los documentos WO 0190121(A2), US6348587B1, WO0160315, WO0132153, EP1162196A1 y WO0204425). En otra realización más, la composición farmacéutica que se administra comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y 1, 2 o más inhibidores de proteasa de VHC (por ejemplo BILN-2061, VX-950 y SCH503034).

En una realización adicional, la composición farmacéutica que se administra comprende al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un agente antiviral seleccionado de agentes anti-VIH, agentes anti-VHB, agentes anti-hepatitis A, agentes anti-hepatitis D, agentes anti-hepatitis E o agentes anti-hepatitis G.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para usar un compuesto o compuestos de la presente invención y otro agente o agentes terapéuticos para tratar infección por VHC. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto o compuestos de la presente invención y otro agente o agentes terapéuticos a un paciente con VHC, reduciendo de este modo el nivel viral de VHC en la sangre o hígado del paciente. Cada compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y el otro agente o agentes terapéuticos, puede combinarse en una formulación sencilla y administrarse de forma simultánea al paciente. También pueden administrarse de forma simultánea pero en diferentes formulaciones. Además, pueden administrarse de forma secuencial.

En una realización, el compuesto o compuestos de la presente invención que se administran incluyen uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o sales, solvatos o profármacos de los mismos, y el otro agente o agentes terapéuticos administrados incluyen uno o más agentes seleccionados de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC, inhibidores de proteasa de VHC o inhibidores de helicasa de VHC. En una realización, el compuesto o compuestos de la presente invención que se administran incluyen uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o sales, solvatos o profármacos de los mismos, y el otro agente o agentes terapéuticos que se administran incluyen dos o más agentes seleccionados de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC, inhibidores de proteasa de VHC o inhibidores de helicasa de VHC. En otra realización más, el compuesto o compuestos de la presente invención que se administran incluyen uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o sales, solvatos o profármacos de los mismos, y el otro agente o agentes terapéuticos que se administran incluyen uno, dos o más inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC (por ejemplos, los descritos en los documentos WO 0190121(A2), US6348587B1, WO 0160315, WO 0132153, EP1162196A1 y WO 0204425). En otra realización más, el compuesto o compuestos de la presente invención que se administran incluyen uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o de los Ejemplos 1-457, o sales, solvatos o profármacos de los mismos, y el otro agente o agentes terapéuticos que se administran incluyen uno, dos o más inhibidores de proteasa de VHC (por ejemplo, BILN-2061, VX-950 y SCH503034).

Un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) también puede administrarse conjuntamente con otros fármacos deseados, tales como agentes anti-VIH, agentes anti-VHB, agentes anti-hepatitis A, agentes anti-hepatitis D, agentes anti-hepatitis E, agentes anti-hepatitis G u otros fármacos antivirales.

5 Un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) puede administrarse a un paciente en una dosis sencilla o dosis divididas. Una dosificación diaria típica puede variar, sin limitación de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,25 a 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis sencilla pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. Preferiblemente, cada dosificación contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención que sea eficaz en la
10 reducción de la carga viral de VHC en la sangre y o hígado del paciente. La cantidad del principio activo, o los principios activos que se combinan, para producir una forma de dosificación sencilla puede variar dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad de compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de
15 administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular para la que se aplica la terapia.

En otro aspectos más, los compuestos de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o sus sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse como el único agente
20 farmacéutico activo, o usarse en combinación con uno o más agentes adicionales, para tratar infecciones o síntomas asociados con otros virus que contienen ARN.

El tratamiento o prevención de infección provocada por virus que contienen ARN puede proporcionarse por una
25 terapia de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente antiviral proporcionado por uno o más compuestos, o sales de los mismos, de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), f(g) o I(h), junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente proporcionado por uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en otro agente antiviral; un inmunomodulador de hospedador; derivado de interferón, tal como interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta e interferón gamma; una
30 citocina; una vacuna; un análogo de nucleósido; inhibidores de enzimas clave que dan como resultado disfunción del VHC, siendo ejemplos de tales enzimas metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y helicasa de VHC; inhibidores de proteínas de partículas virales tales como proteína NS4B del VHC y proteína NS5A del VHC, y agentes que inhiben la función del VHC, tales como entrada de VHC, ensamblaje de VHC y salida de VHC. También se incluyen vacunas que comprenden antígenos de VHC o combinaciones adyuvantes de antígeno dirigidas contra VHC. Se incluyen adicionalmente agentes que interaccionan
35 con componentes celulares hospedadores para bloquear la síntesis de proteínas virales inhibiendo la etapa de traducción iniciada por sitio de entrada de ribosoma interno (IRES) de la replicación viral de VHC o para bloquear la maduración y liberación de las partículas virales con agentes dirigidos hacia la familia de viroporina de las proteínas de membrana tales como, por ejemplo, P7 de VHC.

40 En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), f(g) o I(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente que necesite dicho tratamiento uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un inmunomodulador del hospedador y un segundo agente antiviral o una combinación de los mismos, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), f(g) o I(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
50

En otra realización más, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente que necesite dicho tratamiento uno o más
55 agentes seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citocina, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante, y un segundo agente antiviral, o una combinación de los mismos, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), f(g) o I(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente que necesite dicho tratamiento uno o más
60 agentes seleccionados del grupo que consiste en un inmunomodulador del hospedador y un segundo agente antiviral que inhibe la replicación de VHC inhibiendo las funciones celulares del hospedador asociadas con replicación viral, o una combinación de los mismos, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), f(g) o I(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente que necesite dicho tratamiento un

agente o combinación de agentes que traten o alivien síntomas de infección por VHC incluyendo cirrosis e inflamación del hígado, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente que necesite dicho tratamiento uno o más agentes que traten pacientes para enfermedad causada por infección de hepatitis B (VHB), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I, 1(a), 1(b), 1(c), 1(d), 1(e), 1(f), 1(g) o 1(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización más, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente que necesite dicho tratamiento uno o más agentes que tratan pacientes para enfermedad provocada por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La frase "terapia de combinación" (o "coterapia"), pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcione efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y se pretende también que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como por ingestión oral de una cápsula sencilla que tenga una relación fija de estos agentes activos o ingestión de múltiples cápsulas separadas para cada agente. La "terapia de combinación" también incluirá administración simultánea o secuencial por vías oral, intravenosa, intramuscular u otra parenteral en el cuerpo, incluyendo absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa, como se encuentran en las cavidades nasales. La administración secuencial también incluye combinaciones de fármacos en las que los agentes individuales pueden administrarse en diferentes momentos y/o por vías diferentes pero que actúan en combinación para proporcionar un efecto beneficioso, por ejemplo, mediante coacción de efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos de cada agente.

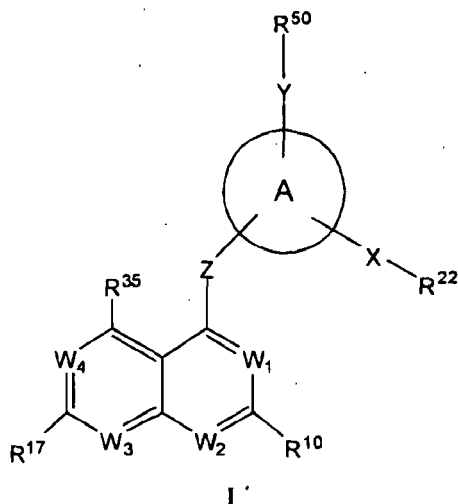
20 La presente invención también presenta uso de los compuestos de la invención, o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de VHC u otras infecciones virales. En una realización, la presente invención presenta el uso de un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) o una sal, solvato o profármaco del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VHC. En otra realización, la presente invención presenta el uso de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VHC, en el que cada uno de los dos o más compuestos se selecciona de forma independiente de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h).

25 En otra realización más, la presente invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un agente terapéutico adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VHC, preferiblemente, el compuesto o compuestos de la presente invención se seleccionan de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse, como ilustración no limitante, de agentes antivirales (por ejemplo, agentes anti-VIH u otros agentes anti-VHC), inmunomoduladores, agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos y agentes antiinflamatorios. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, ribavirina; interferones (por ejemplo, IFN alfa 2a o 2b); inhibidores de proteasa, inmunosupresores; anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales o quiméricos terapéuticos); ARNpi o antisentido; inhibidores de VIH; inhibidores de hepatitis B (VHB); agentes para el tratamiento de cirrosis e inflamación del hígado; IFN Omega (BioMedicines Inc., Emeryville, CA); inhibidor de serina proteasa BILN-2061 (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania); antiviral Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA); IFN-alfa 2a Roferon A (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); IFN-alfa 2a PEGilado/ribavirina Pegasys y Ribavirin (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); inmunosupresor de IgG de VHC CellCept (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza); IFN-alfa n1 linfoblastoide Wellferon (GlaxoSmithKline pic, Uxbridge, Reino Unido); IFN-alfa 2b de albúmina Albuferon-alpha (Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD); ribavirina Levovirin (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA); inhibidor de caspasa IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); antifibrótico IP-501 (Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA); INF-gamma Actimmune (InterMune Inc., Brisbane, CA); IFN alfacon-1 Infergen A (InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA); antisentido ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY); inhibidor de RdRp JTK-003 (Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón); IFN-alfa 2a PEGilado/inmunomodulador Pegasys y Ceplene (Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA); inmunomodulador Ceplene (Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); inmunosupresor de IgG de VHC Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL); IFN-alfa 2b/alfa 1-timosina Intron A y Zadaxin (RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, Nm/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); inhibidor de IMPDH Levovirin (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); inhibidor de IMPDH Viramidine (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); ribozima Heptazyme (Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO); IFN-alfa 2b Intron A (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b PEGilado PEG-Intron (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b/ribavirina Rebetrin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Ribavirina (Schering-Plough Corporation,

- Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b PEGilado/ribavirina PEG-Intron/Ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); inmunomodulador Zadazim (SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); IFN-beta 1a Rebif (Serono, Ginebra, Suiza); IFN-beta y EMZ701 (Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá); inhibidor de beta-tubulina T67 (Tularik Inc., South San Francisco, CA); inhibidor de IMPDH VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA); inhibidor de serina proteasa VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co., Inc., Indianapolis, IN); IFN-alfa Omniferon natural (Viragen Inc., Plantation, FL); anticuerpo monoclonal XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals); compuesto VX-950 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); compuesto SCH503034 (Schering-Plough Co.); y compuesto GS9137 (Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA).
- 10 En otra realización más, la presente invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un agente antiviral adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección viral. Preferiblemente, el compuesto o compuestos de la presente invención se seleccionan de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), y el agente o agentes antivirales adicionales pueden seleccionarse, sin limitación, de agentes anti-VHC o anti-VIH. En un ejemplo, la presente
- 15 invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h), (o una sal, solvato o profármaco del mismo), y al menos un agente anti-VHC adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VHC. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-VHC incluyen inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC (por ejemplo
- 20 inhibidores de polimerasa de tipo nucleosídico o no nucleosídico) o inhibidores de proteasa de VHC. En otro ejemplo, la presente invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos dos o más agentes anti-VHC adicionales para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VHC. Cada uno de los dos agentes anti-VHC adicionales puede seleccionarse de forma independiente de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC o inhibidores de proteasa de VHC.
- 25 En otra realización más, la presente invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un agente anti-VIH para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH o VHC. En otra realización más, la presente invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención
- 30 seleccionado de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un agente anti-hepatitis A, anti-hepatitis B, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hepatitis viral. En una realización adicional, la presente invención presenta el uso de al menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) o I(h) (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y al menos un agente para tratar
- 35 inflamación del hígado, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de Hepatitis C.
- La anterior descripción de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no se pretende que sea exhaustiva o que limite la invención a la precisamente descrita. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores o pueden adquirirse a partir de la práctica de la invención. Por lo tanto, debe observarse
- 40 que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto, un tautómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero, donde el compuesto tiene la Fórmula I.



5 en la que:

W₁, W₂ y W₃ son N y W₄ es C(R³³);
Z es -NR⁴¹-;

10 A es un carbociclilo C₅-C₆ o heterociclilo M₅-M₆, y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸, donde R¹⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S-L_S-C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S-C(=NR_S)N(R_SR_S''), -L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S'', -L_S-N(R_S)C(O)N(R_SR_S''), -L_S-N(R_S)SO₂R_S', -L_S-SO₂N(R_SR_S') y -L_S-N(R_S)SO₂N(R_SR_S'');

15 cada uno de R³³ y R³⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

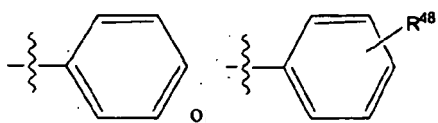
R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno;

R¹⁷ es alquilo C₁-C₆;

20 X es -S- o -O-;

R²² es



25 donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆, y R²² está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, donde R²⁶ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)-N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S-C(=NR_S)N(R_SR_S''), -L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S'', -L_S-N=C(NR_SR_S')(NR_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)-N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)SO₂R_S', -L_S-SO₂N(R_SR_S') y -L_S-N(R_S)SO₂N(R_SR_S''), -L_E-Q-L_E-(carbociclilo C₃-C₁₈) y -L_E-Q-L_E-(heterociclilo M₃-M₁₈);

30 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)N(R¹⁵) y -N(R¹⁵)C(O)-, donde R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆; R⁵⁰ es -L¹-A¹, donde:

35 L¹ es alqueno C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰,

40 L¹ es un enlace y A¹ es un carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰; o L¹ es un enlace y A¹ es un anillo bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰, donde R³⁰ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S-L_S-C(O)OR_S, -L_S-N(R_SR_S'), -L_S-C(=NR_S)R_S'', -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO₂R_S, -L_S-C(O)N(R_SR_S'), -L_S-N(R_S)C(O)R_S', -L_S

$C(=NR_S)N(R_S R_{S'})$, $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S R_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$, $-L_S-SO_2N(R_S-R_S')$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S R_{S'})$, $-L_E-Q-L_E$ -(carbociclilo C_3-C_{18}) y $-L_E-Q-L_E$ -(heterociclilo M_3-M_{18}) y donde R^{38} se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alcoxi C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_6 , $-L_S-OR_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_S R_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_S$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_S$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_S R_{S'})$, $-L_S-N(R_S)-C(=NR_S)R_S$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S R_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$, $-L_S-SO_2N(R_S R_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S R_{S'})$, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo C_1-C_6 , heterocicilalquilo C_1-C_6 , $-L_E-Q-L_E$ -(carbociclilo C_3-C_{18}) y $-L_E-Q-L_E$ -(heterociclilo M_3-M_{18});

L_S se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 ;

cada R_S , R_S , y $R_{S'}$ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alcoxycarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_6 y alcoxycarbonil C_1-C_6 -aminoalquilo C_1-C_6 ;

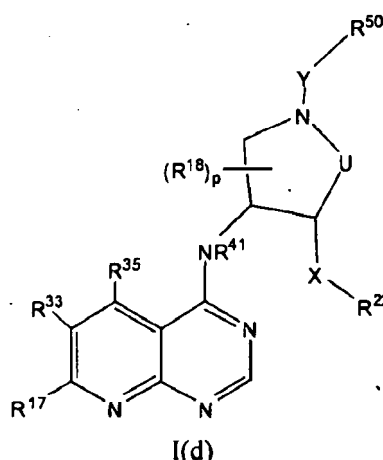
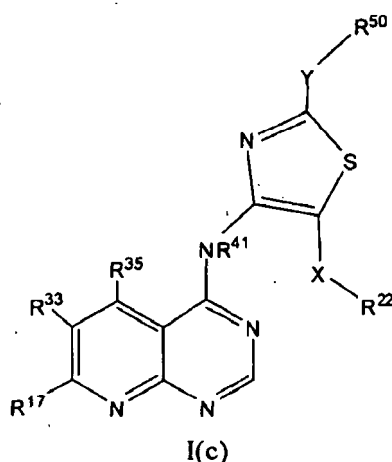
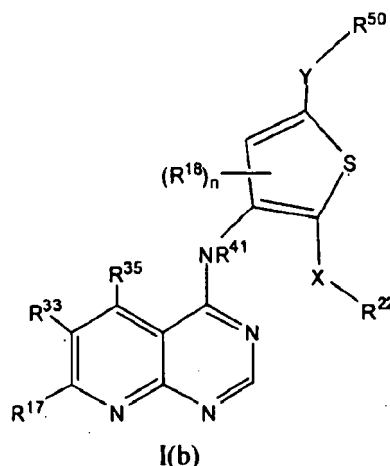
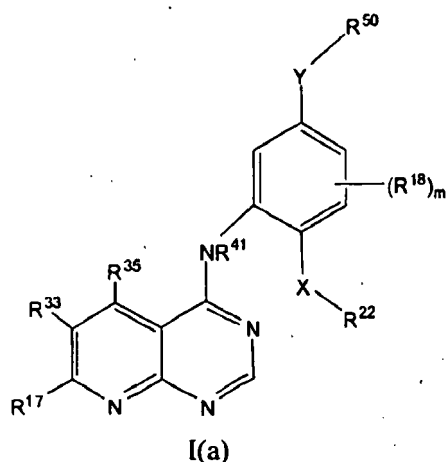
cada uno de L_E y L_E' se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 ;

Q se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en un enlace, alquilenilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 , alquinileno C_2-C_6 , $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)N(R_S)-$, $-C(=NR_S)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(=NR_S)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-SO_2-$, $-SO_2-O-$, $-O-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-C(O)O-$ y $-OC(O)-$;

cada R^{15} , R^{17} , R^{18} , R^{26} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{38} y R^{41} está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido; y

cada carbociclilo C_3-C_{18} y resto heterociclilo M_3-M_{18} en $-L_E-Q-L_E$ -(carbociclilo C_3-C_{18}) y $-L_E-Q-L_E$ -(heterociclilo M_3-M_{18}) está independientemente sustituido opcionalmente en cada aparición con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alcoxycarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_6 y alcoxycarbonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 .

2. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las Fórmulas I(a), I(b), I(c) y I(d),



en las que:

- 5 m es 0, 1, 2 ó 3;
 n es 0 ó 1;
 p es 0, 1, 2 ó 3; y
 U es -CH₂- o -CH₂-CH₂- y está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁸.

3. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 ó 2, donde:

10 R²² es



15 y está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶, donde R⁴⁸ es hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 alcóxicarbonilamino C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆; y

R⁵⁰ es -L¹-A¹, donde L¹ es alquilenos C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁸, y A¹ es un
 carbociclilo C₄-C₁₂ o heterociclilo M₄-M₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁰.

4. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 3, donde R⁴⁸ es amino y está
 20 opcionalmente sustituido con al menos un R²⁶.

5. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 3-4, donde R^{48} está sustituido con al menos dicho R^{26} que se selecciona entre $-C(O)-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-SO_2$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -carbociclilo C_3-C_6 o $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -heterociclilo M_3-M_{18} y donde carbociclilo C_3-C_{18} en dicho $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -carbociclilo C_3-C_{18} y heterociclilo M_3-M_{18} en dicho $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -heterociclilo M_3-M_{18} están sustituidos o sin sustituir y están opcionalmente sustituidos con el menos fosfato.

6. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, donde R^{33} y R^{35} son independientemente hidrógeno o halógeno, Y es $-C(O)N(R^{15})-$ y A^1 es carbociclilo C_5-C_6 o heterociclilo M_5-M_6 y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{30} .

7. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 6, donde R^{48} está sustituido con al menos un R^{26} que se selecciona entre $-C(O)-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-SO_2$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -carbociclilo C_3-C_{18} o $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -heterociclilo M_3-M_{18} y donde el carbociclilo C_3-C_{18} en dicho $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -carbociclilo C_3-C_{18} y heterociclilo M_3-M_{18} en dicho $-C(O)$ -alquileo C_1-C_6 -heterociclilo M_3-M_{18} están sustituidos o sin sustituir, y están opcionalmente sustituidos con al menos fosfato.

8. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde:

R^{22} es

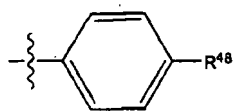


y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{26} , donde R^{48} es hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_6 o alquilcarboniloxi C_1-C_6 ; y R^{50} es $-A^1$, donde A^1 es un anillo bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{30} .

9. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 8, donde A^1 es un anillo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{30} , R^{48} es amino y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{26} , Y es $-C(O)N(R^{15})-$, y R^{33} y R^{35} son independientemente hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde:

R^{33} y R^{35} son hidrógeno;
 R^{41} es hidrógeno;
 R^{22} es



donde R^{48} es amino, y R^{22} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{26} ; Y es $-C(O)N(R^{15})-$, donde R^{15} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 o alquínilo C_2-C_6 ; y R^{50} es $-L^1-A^1$, donde:

L^1 es alquileo C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{38} , donde A^1 es fenilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazinilo, ciclobutilo, ciclohexilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{30} , o

L^1 es un enlace, y A^1 es un anillo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más R^{30} .

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10.

12. Uso de un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para inhibir replicación del virus VHC.

13. Uso de un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VHC.

14. Un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de infección por VHC.