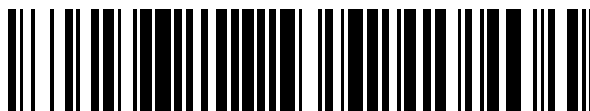


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 673**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08832992 .5**
96 Fecha de presentación: **25.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203442**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **Derivados de pirrolopirimidina sustituidos, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:
28.09.2007 EP 07117529

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT**

72 Inventor/es:
**CARUSO, MICHELE;
BERIA, ITALO;
BRASCA, MARIA GABRIELLA;
POSTERI, HELENA;
CALDARELLI, MARINA;
CECCARELLI, WALTER y
VALSASINA, BARBARA**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

ES 2 389 673 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolopirimidina sustituidos, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de quinasas

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirrolo-pirimidina sustituidos, que modulan la actividad de las proteína quinasas. Los compuestos de esta invención su útiles por lo tanto en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad no regulada de proteína quinasas. La presente invención también proporciona métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. También se describen métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

El uso de inhibidores mitóticos en la terapia del cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de un amplio espectro de cánceres humanos. Los taxanos (Paclitaxel y Docetaxel) y los alcaloides de Vinca (Vincristina y Vinblastina) funcionan estabilizando o desestabilizando los microtúbulos con consecuencias catastróficas en las células que progresan a través de mitosis. Estos son agentes terapéuticos de primera línea para diversos tipos tumorales y de segunda línea para cánceres de ovario, mama, pulmón, vejiga y esófago resistentes al cisplatino (Taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en procedimientos tales como el movimiento celular, la fagocitosis y el transporte axónico se observan frecuentemente algunas toxicidades tales como neuropatía periférica con estos agentes. El progreso a través de mitosis es un requerimiento de todas las células proliferantes y por lo tanto las terapias contra el cáncer que tienen dianas en la mitosis son generalmente aplicables a una amplia gama de tipos tumorales. Algunas proteína quinasas juegan papeles clave en la orquestación del ciclo celular y algunas de ellas son ya sujeto de terapias dirigidas en el marco de la oncología incluyendo Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis tiene una importancia fundamental y existen varios "puntos de control" en las células normales para mantener la integridad del cromosoma durante el ciclo celular. Estos puntos de control desaparecen a menudo durante la transformación oncogénica y esto permite que las células cancerosas toleren la aneuploidía y la inestabilidad cromosómica. La inhibición de la mitosis en células tumorales con "puntos de control comprometidos" debe tener consecuencias catastróficas puesto que las células cancerosas intentan llevar adelante una mitosis aberrante.

La familia de quinasas de tipo polo, que comprende 4 serina/treonina quinasas (Plk-1-4), está implicada predominantemente en la entrada en, el progreso a través de y la salida de la mitosis. Estas quinasas están caracterizadas por tener un dominio quinasa n-terminal y un dominio "Caja Polo" c-terminal, único. Este dominio es responsable del redireccionamiento de la quinasa a diversas estructuras mitóticas (centrosomas, cinetónúcleos, polos de los husos, cuerpo medio) y la regulación temporal y espacial de las Plk es importante para el progreso normal a través de la mitosis (revisado por van Vugt y Medema, en *Oncogene* 2005, 24(17):2844-59; Barr et al, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, 5(6):429-40; Dai y Cogswell, *Prog Cell Cycle Res.* 2003, 5:327-34; Glover et al, *Genes Dev.* 1998, 12(24):3777-87).

El miembro más caracterizado de la familia es Plk-1 y su actividad ha sido implicada en diversos procedimientos durante la mitosis incluyendo la transición G2/M por medio de la regulación de la actividad de Cdk-1 de múltiples modos (activación de Cdc25c, translocación nuclear de ciclina B, inactivación de Myt-1 y Wee-1) (Inoue et al, *EMBO J.* 2005, 24(5):1057-67; van Vugt et al, *J Biol Chem.* 2004, 9(35):36841-54; Watanabe et al, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(13):4419-24; Nakajima et al, *J Biol Chem.* 2003, 278(28):25277-80; Toyoshima-Morimoto et al, *J Biol Chem.* 2002, 277(50):48884-8; Bartholomew et al, *Mol Cell Biol.*, 2001 21(15):4949-59; Qian et al, *Mol Biol Cell.* 2001, 12(6):1791-9; Roshak et al, *Cell Signal.* 2000, 12(6):405-11); la maduración y separación del centrosoma; la regulación de la cohesión del brazo cromosómico en la profase y la separación de las cromátidas hermanas en la transición metafase/anafase; la activación del Complejo Promotor de la Anafase para comenzar la salida de la mitosis; la citocinesis. Plk-1 es expresada al alza en algunas células tumorales incluyendo los carcinomas de mama, ovario, pulmón de células no pequeñas, colon, cabeza y cuello, endometrio y esófago y su expresión al alza se correlaciona a menudo con una mala prognosis. La interrupción de la función de Plk-1 por medio de diferentes métodos en células tumorales (ARNip y ablación antisentido, proteínas negativas dominantes e inmunodepleción) da como resultado una mitosis aberrante seguida de catástrofe mitótica a la vez que se ocasiona una parada del ciclo celular "mediado por puntos de control" en células normales. De este modo, la atenuación farmacológica de la función de Plk-1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diferentes.

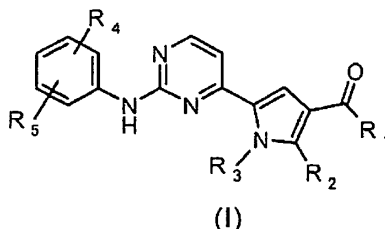
COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Algunos derivados de pirrolo-pirimidina para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer se han descrito en los documentos WO 2006/071644 (Vertex Pharm Inc.), WO 2005/014572, WO 2007/068728 y WO 2007/071621 (Pfizer Italia Srl). La solicitud WO 2007/11034 en nombre del mismo Solicitante, también describe y reivindica derivados de pirrolo-pirimidina, pero ninguno de los compuestos ilustrados allí está incluido en la fórmula general (I) de la presente solicitud.

Un compuesto específico reivindicado en el documento WO 2005/014572 anteriormente mencionado está excluido de la presente fórmula general.

A pesar de estos avances, todavía existe la necesidad de agentes eficaces para dicha enfermedad. Los autores de la presente invención han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I), descritos más abajo, son inhibidores de quinasas y por lo tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes asociados con los fármacos antitumorales disponibles en la actualidad.

Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de pirrolo-pirimidina sustituido representado por la fórmula (I),



donde:

R₁ es -OR' o -NR'R'', donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo;

R₂ es hidrógeno, o

R₁ y **R₂** tomados juntos son una cadena de -NH-CH₂-CH₂- y forman una lactama de 6 miembros fusionada con el anillo de pirrol;

R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido opcionalmente;

R₄ y **R₅** son, cada uno independientemente halógeno, un grupo -O-R₃, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alcoxi polifluorado y heterociclilo, donde R₃ se define como antes;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona métodos para la preparación del compuesto de pirrolo-pirimidina sustituido, representado por la fórmula (I), preparado a través de un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas convencionales.

También se describe un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad no regulada de las proteína quinasas, particularmente la familia PLK, la proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, quinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia de quinasas Cdk/ciclina, más concretamente PLK-1 y PLK-3, que comprende la administración a un mamífero, que lo necesite, de una cantidad eficaz de un compuesto de pirrolo-pirimidina sustituido representado por la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad no regulada de proteínas quinasas seleccionada del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones virales, trastornos autoinmunitarios y neurodegenerativos.

También se describe un método para tratar tipos específicos de cáncer incluyendo pero no limitados a: carcinomas tales como vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielocíticas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

También se describe un método para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares específicos tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

También se describe un método para el tratamiento de infecciones virales, en particular la prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados por el VIH.

Además, el método de la presente invención también proporciona la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumorales así como el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos y la enfermedad de injerto contra anfitrión.

- 5 También se describe un método que comprende adicionalmente someter el mamífero que lo necesite a un régimen de terapia de radiación o quimioterapia combinado con al menos un agente citostático o citotóxico.

También se describe un método para la inhibición de la actividad de las proteínas PLK-1 y PLK-3 que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

- 10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) combinado con tratamientos anticancerosos conocidos tal como un régimen de terapia de radiación o quimioterapia combinado con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasas, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.
- 20

Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, o sus composiciones farmacéuticas y uno o más agentes quimioterapéuticos, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o sucesivo en la terapia anticancerosa.

- 25 En otro aspecto más la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, para su uso como medicamento. Por otra parte la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento con actividad antitumoral.

- 30 Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 A no ser que se especifique lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquiera de sus composiciones farmacéuticas o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprende, la presente descripción incluye todos los isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención. A no ser que se especifique lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquiera de sus composiciones farmacéuticas o a cualquier método terapéutico de tratamiento que los comprende, la presente descripción incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

- 40 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el que éste mismo compuesto de fórmula (I) es convertido *in vivo*, por ejemplo después de la administración a un mamífero que lo necesite. Típicamente, sin representar sin embargo un ejemplo limitante, después de la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado se puede convertir en una variedad de compuestos, por ejemplo incluyendo derivados más solubles como los derivados hidroxilados, que son excretados fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica producida de este modo, se puede considerar cualquiera de estos derivados hidroxilados como metabolito de los compuestos de fórmula (I).
- 45

Los profármacos son cualquier de los compuestos unidos covalentemente, que liberan *in vivo* el fármaco parental activo de acuerdo con la fórmula (I).

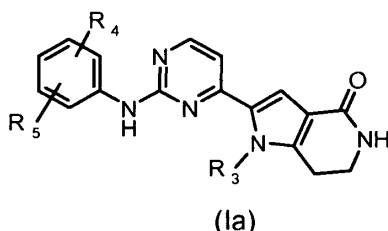
Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) donde el nitrógeno y el oxígeno se fijan a través de un enlace dativo.

- 50 Si está presente un centro quiral u otra forma de centro isomérico en un compuesto de la presente invención, se pretende que todas las formas de tal isómero o tales isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, estén incluidas por la presente memoria. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden utilizar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar utilizando técnicas bien conocidas y se puede utilizar solo un enantiómero. En los casos en los que los compuestos tienen

enlaces dobles carbono-carbono insaturados, los isómeros tanto cis (Z) como trans (E) están dentro del alcance de esta invención.

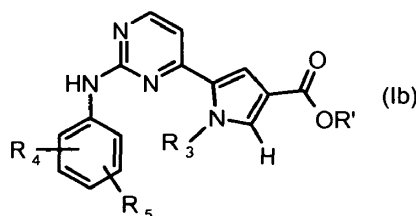
- 5 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enólicos, se contempla que cada forma tautomérica esté incluida en esta invención ya sea en equilibrio o predominantemente en una forma.

Los compuestos de fórmula (I) donde R₁ y R₂ tomados juntos "son una cadena de -NH-CH₂-CH₂- y forman una lactama de 6 miembros fusionada con el anillo de pirrol", están representados por la fórmula general (Ia),



donde R₃, R₄ y R₅ se definen como antes.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) donde R₁ es -OR' y R' se define como antes excepto hidrógeno, están representados por la fórmula general (Ib),



donde R₃, R₄ y R₅ se definen como antes.

- 15 Mediante el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", comprendiendo por lo tanto alquilo C₁-C₄, los autores de la presente invención quieren significar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

- 20 Mediante el término "cicloalquilo C₁-C₆" los autores de la presente invención quieren significar, a no ser que se disponga lo contrario, un anillo monocíclico completamente carbonado de 3 a 6 miembros, que puede contener uno o más enlaces dobles pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

- 25 Mediante el término "heterociclilo" los autores de la presente invención quieren significar un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o más átomos de carbono son remplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de los grupos heterociclilo son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares. Mediante el término "alqueno C₂-C₆" los autores de la presente invención quieren significar una cadena hidrocarbonada C₂-C₆ alifática que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

- 30 Mediante el término "alquino C₂-C₆" los autores de la presente invención quieren significar una cadena hidrocarbonada C₂-C₆ alifática que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

- 35 El término "arilo" hace referencia a un hidrocarburo mono-, bi- o poli-carbocíclico con 1 a 4 sistemas anulares, fusionados o conectados entre sí adicionalmente de manera opcional por medio de enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", donde el término "aromático" hace referencia a un sistema de enlaces mediante electrones π completamente conjugado. Los ejemplos no limitantes de tales grupos arilo son los grupos fenilo, α- o β-naftilo o bifenilo.

- 40 El término "heteroarilo" hace referencia a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo de heteroarilo puede estar fusionado o conectado adicionalmente de manera opcional a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

Los ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzotiofenilo; benzopirano, 2,3-dihydrobenzoxazinilo, 2,3-dihydroquinoxalinilo y similares.

De acuerdo con la presente invención y a no ser que se disponga lo contrario, cualquiera de los grupos R₃, R₄, R₅, R', y R'' anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterocicilcarbonilo, alquidenaminoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente por uno o más de los grupos anteriormente mencionados.

Mediante el término átomo de halógeno los autores de la presente invención quieren significar un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Mediante el término ciano los autores de la presente invención quieren significar un residuo de -CN.

Mediante el término nitro los autores de la presente invención quieren significar un grupo -NO₂.

Mediante el término alquilo polifluorado o alcoxi polifluorado los autores de la presente invención quieren significar cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores que están sustituidos con más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Mediante el término hidroxialquilo los autores de la presente invención quieren significar cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₆ anteriores, que portan un grupo hidroxilo tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

De todo lo anterior, resulta evidente para los expertos en la técnica que se pretende que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino esté constituido convencionalmente por las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino que está sustituido adicionalmente por arilo, donde arilo se define como antes.

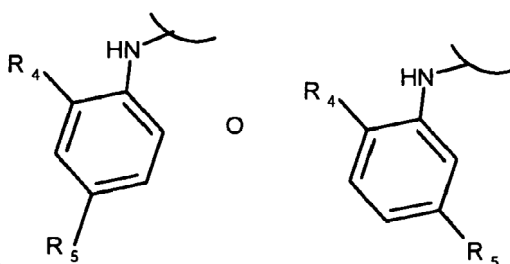
Asimismo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilamino, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo se definen como antes. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej., nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Preferiblemente, la sal de adición de ácido de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal hidrocioruro o mesilato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con bases orgánicas o inorgánicas, p. ej., metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

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

R₁ es -OH o -NR'R'', donde R' y R'' se definen como antes.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde las posiciones de los sustituyentes R₄ y R₅ son las referidas más abajo:



donde R_4 y R_5 son, cada uno independientemente halógeno, un grupo $-OR_3$, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alcoxi polifluorado y heterocíclico, donde R_3 se define como en la reivindicación 1.

5 Una clase particularmente preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde: R_1 y R_2 tomados juntos son una cadena de $-NH-CH_2-CH_2-$ y forman una lactama de 6 miembros fusionada con el anillo de pirrol, y R_3 , R_4 y R_5 se definen como antes.

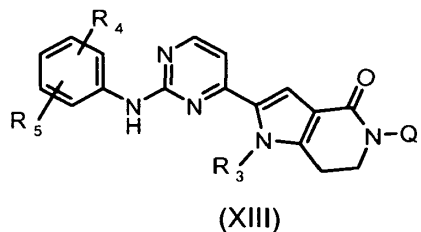
Los compuestos de fórmula (I) específicos preferidos son los compuestos enumerados más abajo (para el significado de los códigos, véase la sección Ejemplos):

- 10 1) éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C1M1);
- 2) ácido 5-[2-(5-bromo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C1M1);
- 3) amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C1M1);
- 15 4) amiduro de ácido 1-metil-5-[2-(5-piperazin-1-il-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C2M1);
- 5) éster etílico de ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C3M1);
- 6) ácido 1-metil-5-[2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C3M1);
- 20 7) amiduro de ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C3M1);
- 8) éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B1C1M1);
- 25 9) éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B1C1M1);
- 10) amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B3C1M1);
- 11) éster etílico de ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B 1C3M 1);
- 30 12) ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B2C3M1);
- 13) amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B3C1M1);
- 35 14) amiduro de ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B3C3M1);
- 15) 1-metil-2-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (A1C3M2);
- 16) 2-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (A3C3M2), y

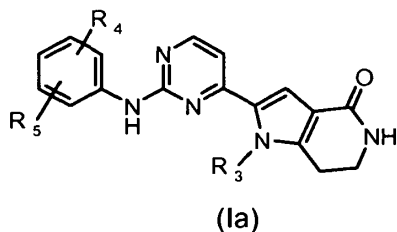
17) 1-(2-Hidroxi-etil)-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]-pirimidin-4-il}-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (A5C3M2).

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el procedimiento comprende:

5 d) desproteger un compuesto de fórmula (XIII):



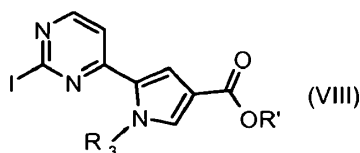
donde R₃, R₄ y R₅ se definen como antes y Q es un grupo amino protector adecuado tal como *t*-butoxicarbonilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia):



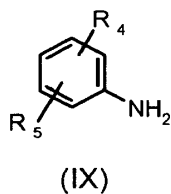
10 donde R₃, R₄ y R₅ se definen como antes;

o

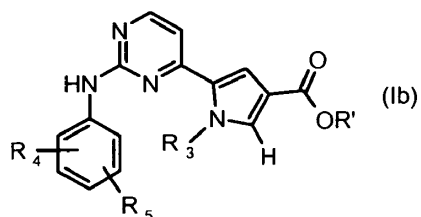
d') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



15 donde R' se define como antes excepto hidrógeno y R₃ se define como antes, con una arilamina sustituida opcionalmente de fórmula (IX):



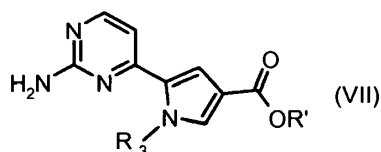
donde R₄ y R₅ se definen como antes, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib):



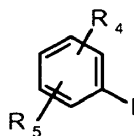
20 donde R' se define como antes excepto hidrógeno y R₃, R₄ y R₅ se definen como antes;

o

d") hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



donde R' se define como antes excepto hidrógeno y R₃ se define como antes, con un derivado de yodofenilo sustituido opcionalmente de fórmula (XVII):



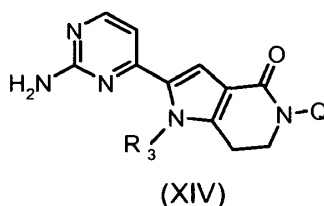
(XVII)

5 donde R₄ y R₅ se definen como antes, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente;

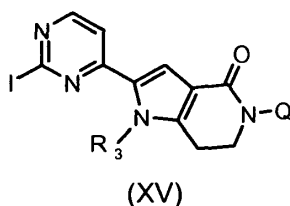
separar opcionalmente el compuesto resultante en los isómeros individuales, convertir el compuesto en un compuesto de fórmula (I) diferente, y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

10 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



15 donde R₃ se define como antes, con nitrito de isoamilo en presencia de una fuente de yoduro p. ej. yoduro de cobre, yoduro de cesio, yodo o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XV):



donde R₃ y Q se definen como antes;

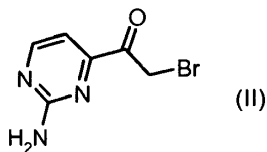
20 b) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XV) con una arilamina sustituida opcionalmente de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido anteriormente;

o

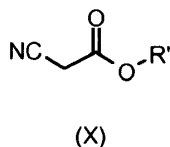
25 c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente, con un derivado de yodofenilo sustituido opcionalmente de fórmula (XVII) como se ha definido anteriormente, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido anteriormente.

30 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) como se ha definido anteriormente, se preparan de acuerdo con las siguientes etapas:

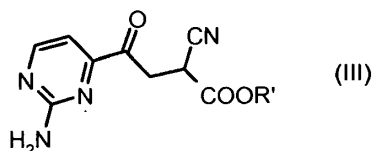
e) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (X):

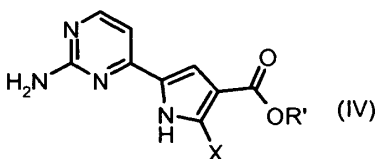


5 donde R' se define como antes excepto hidrógeno, en presencia de sodio metálico, para proporcionar un compuesto de fórmula (III):



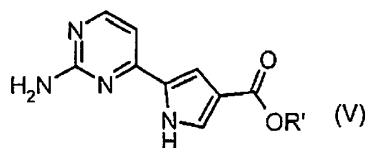
donde R' se define como antes excepto hidrógeno;

10 f) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III) con ácido clorhídrico o bromhídrico, para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



donde R' se define como antes excepto hidrógeno y X es cloro o bromo;

g) reduciendo el compuesto resultante de fórmula (IV), para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



15 donde R' se define como antes excepto hidrógeno;

h) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



20 donde R₃ se define como antes e Y es halógeno o un grupo eliminable adecuado tal como toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido anteriormente;

i) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (VII) con nitrito de isoamilo en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro de cobre (I), yoduro de cesio, yodo o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente.

25 Un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I), dicha conversión se lleva a cabo mediante una o más de las siguientes reacciones:

l) convirtiendo un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente, en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -OH o la sal correspondiente a través de hidrólisis ácida o alcalina;

II) convirtiendo un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente, en un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es un grupo $-NR'R''$ mediante tratamiento con una amina de fórmula $R'R''-NH$ (XII), como se ha definido anteriormente, en un tubo sellado;

5 III) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es $-OH$ o la sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es un grupo $-NR'R''$, a través de reacción con una amina de fórmula $R'R''-NH$ (XII), donde R' y R'' se definen como en la reivindicación 1, en condiciones alcalinas y en presencia de un agente condensante adecuado;

10 IV) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es $-NR'R''$ y R_5 es bromo, en un compuesto de fórmula (I) donde R_1 se define como antes y R_5 es heterociclilo, donde R_3 se define como antes, en condiciones reductoras, mediante tratamiento con una amina de fórmula $R'''R''-NH$ (XI) donde R''' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo, o R''' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

15 V) convirtiendo un compuesto de fórmula (Ia) donde R_5 es bromo, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R_5 es heterociclilo, donde R_3 se define como antes, mediante tratamiento con una amina de fórmula $R'''R''-VH$ (XI) como se ha definido anteriormente, en condiciones reductoras. Un compuesto de fórmula (XIII) donde R_5 es bromo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (XIII) donde R_5 es heterociclilo o un grupo $-N-(R_3)_2$, donde R_3 se define como antes, como se ha descrito anteriormente en la conversión V.

20 El procedimiento anterior, en cualquiera de las variantes anteriormente mencionadas, es un procedimiento análogo que se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

25 De acuerdo con la etapa (d) del procedimiento, la desprotección del compuesto de fórmula (XIII) se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica (Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999).

30 Preferiblemente, cuando Q es un residuo de *t*-butoxicarbonilo se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dioxano y en presencia de cantidades catalíticas de un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético a una temperatura que oscila de la temperatura ambiente a $90^\circ C$ y durante un tiempo que oscila de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas.

35 De acuerdo con la etapa (d') del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX) se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetoxietano o dimetilacetamida y en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura que oscila de la temperatura ambiente a $150^\circ C$ y durante un tiempo que oscila de alrededor de 2 a alrededor de 24 horas.

40 De acuerdo con la etapa (d'') del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XVII) se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetoxietano o preferiblemente dioxano y en presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS)) y una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura que oscila de temperatura ambiente $70^\circ C$ a $110^\circ C$ y durante un tiempo que oscila de alrededor de 2 a alrededor de 24 horas.

45 De acuerdo con la etapa (a) del procedimiento, la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con nitrito de isoamilo en presencia de una fuente de yoduro se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en presencia de yoduro de cesio, yoduro de cobre o yodo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que oscila de $50^\circ C$ a alrededor de $80^\circ C$, y durante un periodo de alrededor de 2 a alrededor de 24 horas.

50 De acuerdo con la etapa (b) del procedimiento, la reacción del compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (IX) se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo como se describe en (d').

55 De acuerdo con la etapa (c) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XVII) se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo como se describe en (d'').

De acuerdo con la etapa (e) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (X), se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo mediante reacción con cianoacetato de etilo y sodio metálico en presencia de N,N-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que oscila de temperatura ambiente a alrededor de 50°C, y durante un periodo de alrededor de 2 a alrededor de 48 horas.

De acuerdo con la etapa (f) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (III) con ácido clorhídrico o bromhídrico, se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que oscila de -5 °C a alrededor de 50°C, y durante un periodo de alrededor de 1 a alrededor de 48 horas.

De acuerdo con la etapa (g) del procedimiento, la reducción de un compuesto de fórmula (IV), se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo con formiato de amonio en presencia de una cantidad catalítica de Pd/carbón al 10%. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a reflujo en etanol como disolvente y durante un periodo de alrededor de 2 a alrededor de 48 horas.

De acuerdo con la etapa (h) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio y en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a una temperatura que oscila de temperatura ambiente a alrededor de 80°C, y durante un periodo de alrededor de 2 a alrededor de 48 horas.

De acuerdo con la etapa (i) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con nitrito de isoamilo y una fuente de yoduro se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo como se ha descrito en (a).

De acuerdo con la conversión (I) del procedimiento, la conversión de un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -OH o un sal correspondiente, se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a una temperatura que oscila de alrededor de 25°C a alrededor de 100°C y durante un tiempo que oscila de alrededor de 2 a alrededor de 24 horas. De acuerdo con la conversión (II) del procedimiento, la conversión de un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -NR'R", se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como a metanol o dimetilformamida o mezclas de los mismos con una mezcla de hidróxido de amonio, a una temperatura que oscila de alrededor de 50°C a alrededor de 150°C y durante un tiempo que oscila de alrededor de 2 a alrededor de 24 horas.

De acuerdo con la conversión (III) del procedimiento, la conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es -OH o la sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -NR'R", se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en presencia de una amina de fórmula (XII), en condiciones alcalinas, preferiblemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o dioxano, y en presencia de un agente condensante adecuado tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocioruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol.

De acuerdo con la conversión (IV) del procedimiento, la conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es NR'R" y R₅ es bromo en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ se define como antes y R₅ es heterociclilo, donde R₃ se define como antes, se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dioxano mediante tratamiento con una amina de fórmula (XI) y en presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo) y una base tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio, a una temperatura que oscila de la temperatura ambiente a reflujo y durante un tiempo que oscila de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas.

De acuerdo con la conversión (V) del procedimiento, la conversión de un compuesto de fórmula (Ia) o (XIII) donde R₅ es bromo, en un compuesto de fórmula (Ia) o (XIII) donde R₅ es heterociclilo, donde R₃ se define como antes, se puede lograr de diferentes maneras de acuerdo con los métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo como se describe en la conversión (IV).

Los expertos en la técnica saben que la transformación de una función química en otra puede requerir que uno o más centros reactivos en el compuesto que contiene esta función sean protegidos con el fin de evitar reacciones secundarias no deseadas. La protección de tales centros reactivos, y la posterior desprotección al final de las

transformaciones sintéticas, se pueden completar siguiendo técnicas convencionales descritas, por ejemplo, por: Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. – en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999.

5 En los casos en los que un compuesto de fórmula (I) contiene uno o más centros asimétricos, dicho compuesto se puede separar en los isómeros individuales mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Tales procedimientos comprenden técnicas cromatográficas convencionales, incluyendo cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral, o cristalización. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o más centros asimétricos son referidos, por ejemplo, por Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., en - *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.

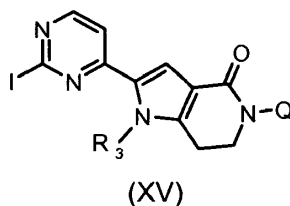
10 Un compuesto de fórmula (I) se puede transformar también en una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con procedimientos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) que se obtiene en forma de una sal se puede transformar en la base libre o el ácido libre de acuerdo con procedimientos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica.

15 De acuerdo con cualquier variante del procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), las sustancias de partida y otros reaccionantes cualesquiera son conocidos o se pueden preparar fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

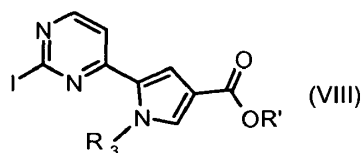
Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIV) se puede preparar como se describe en el documento WO 2005/014572 anteriormente mencionado.

20 Los compuestos de fórmula (II), (VI), (X), (XI) y (XII) son asequibles comercialmente. Algunos compuestos de fórmula (IX) y (XVII) son asequibles comercialmente, otros han sido preparados siguiendo procedimientos conocidos, véase en siguiente ejemplo 6 .

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio de fórmula (XV):



donde R₃ y Q se definen como antes, y un intermedio de fórmula (VIII):



25

donde R' se define como antes excepto hidrógeno y R₃ se define como antes.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína quinasas y por lo tanto útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de las células tumorales.

- 5 En terapia, se pueden utilizar en el tratamiento de diferentes tumores, tales como los definidos anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares tales como hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis post-quirúrgicas.

La actividad inhibitoria de los inhibidores putativos de PLK-1 y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron por medio del análisis descrito más abajo.

- 10 Las formas cortas y abreviaturas utilizadas en la presente memoria tienen el siguiente significado:

| | |
|---------|------------------|
| Ci | Curie |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| KDa | kiloDalton |
| microCi | microCurie |
| mg | miligramo |
| microg | microgramo |
| ng | nanogramo |
| L | litro |
| mL | mililitro |
| microL | microlitro |
| M | molar |
| mM | milimolar |
| microM | micromolar |
| nM | nanomolar |

Clonación, expresión y purificación del dominio de la quinasa PLK1 recombinante.

El dominio de la quinasa PLK1 (correspondiente a los residuos 2-345) fue amplificado mediante PCR a partir del gen de PLK1 humana completo obtenido de Incyte como el clon 3180142.

- 15 La amplificación se realizó utilizando el oligonucleótido directo:

5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAGCAGGCTTATTCGAAAACCTGTATTTTC
AGGGCCCTAGTGCTGCAGTGACTGCAGGGAAG3' [SEQ ID NO: 1]

y el oligonucleótido inverso:

5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCACTATTTATTGAGGACTG
TGAGGGGCTT -3' [SEQ ID NO: 2].

Para su clonación, los oligonucleótidos incluyeron sitios *attB* con el fin de obtener un producto de PCR flanqueado por *attB* adecuado para la clonación utilizando la tecnología Gateway® (Invitrogen). Además, para su purificación, el cebador directo incluyó un sitio de escisión TEV® (Amersham Biosciences). El producto de la PCR resultante se clonó en el plásmido pDONR221 y después se transfirió en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (Invitrogen) modificado por Gateway®. Para su expresión y purificación, se añadió una etiqueta His N-terminal al dominio de la quinasa PLK. La clonación se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos descritos en el manual de Gateway®.

Se generaron baculovirus cotransfectando células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN viral utilizando el kit de transfección BaculoGold® (Pharmingen). El sobrenadante viral se recuperó después de 5 días y se sometió a 3 rondas de amplificación para incrementar el título viral. Se produjo proteína recombinante infectando células de insecto High5. Después de 48 horas de infección, las células se recuperaron, se sedimentaron y se congelaron a -80°C. Para la purificación de la proteína recombinante, el sedimento se descongeló, se resuspendió en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, CHAPS al 0,1%, DTT 20 mM, glicerol al 10%, inhibidores de proteasa) y se lisó mediante sonicación. El producto lisado se aclaró mediante centrifugación y se cargó en una columna de afinidad Nichel. Después de un lavado exhaustivo, la proteína recombinante se escindió y se hizo eluir mediante incubación con proteasa TEV®.

Análisis bioquímico de la actividad quinasa de PLK-1

La actividad inhibidora de los inhibidores putativos de quinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron utilizando un análisis de fosforilación en trans.

En el bioanálisis, se utilizó el KD (dominio quinasa) 2-345 de la enzima PLK1 expresado en células de insecto, véase Swissprot Núm. P53350.

Los sustratos peptídicos o proteicos específicos son fosforilados en trans por su serina-treonina o tirosina quinasa específicas en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP, y en presencia de su propio tampón óptimo y cofactores.

Al final de la reacción de fosforilación, más del 98% del ATP frío y el ATP radiactivo es capturado por un exceso de la resina dowex de intercambio iónico; después la resina se sedimenta en el fondo de la placa de reacción por gravedad.

El sobrenadante, que contiene el sustrato fosforilado, se retira después y se transfiere a una placa de recuento, luego se evalúa mediante recuento β.

Reactivos/condiciones de análisis

30 i. Preparación de la resina Dowex

Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX 1x8 malla 200-400 preparada a la medida, 2,5 Kg) y se diluyen hasta 2 L en formiato de sodio 150 mM, pH 3,00.

Se deja que la resina se sedimente (unas horas) y después se descarta el sobrenadante. Después de tres lavados como antes a lo largo de un par de días, se deja que la resina se sedimente, se descarta el sobrenadante y se añaden dos volúmenes de tampón de formiato de sodio 150 mM por volumen de sedimento. Después se mide el pH y debe ser de alrededor de 3,00. La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina de partida se mantiene a 4°C antes de su uso.

ii. Tampón de Quinasa (KB)

El tampón de quinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM pH 7,9 que contenía MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 microM, y 0,2 mg/mL de BSA, β-glicerofosfato 10 mM.

iii. Condiciones de análisis

El análisis con quinasa se llevó a cabo con una concentración final de enzima PLK-1 (PLK1 KD 2-345), de 3 nM en presencia de ATP 40 microM, ³³P-γ-ATP 3 nM y alfa-caseína sustrato 85 microM, SIGMA, núm. C-3240.

Análisis Dowex robotizado

45 1) 3x Mezcla de enzima (realizada en Tampón de Quinasa 3X), 5 microL/pocillo

2) 3x mezcla de sustrato y ATP (realizada en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 microL/pocillo

3) 3x compuestos de ensayo (diluido en ddH₂O – DMSO al 3%) - 5 microL/pocillo

La dilución del compuesto y el esquema de análisis se definen más abajo

i. Dilución de compuestos

Se distribuyeron soluciones de partida 10 mM de los compuestos de ensayo en DMSO al 100% en placas de microtitulación de formato 12x8 de 96 pocillos.

5 Para los estudios de % de inhibición, se preparan placas de dilución individuales a 1 mM, 100 microM y 10 microM en DMSO al 100%, después se titulan a una concentración 3X (30, 3 y 0,3 microM) en ddH₂O, DMSO al 3%. Se utiliza Multimek 96 (Beckman) para las diluciones y se pipetea el compuesto en las placas de ensayo.

Para la determinación de la CI₅₀, los compuestos se reciben como soluciones 1 mM, DMSO al 100%, se cultivan en placa en la primera columna de una placa de microtitulación (A1 a G1), 100 microL.

10 Se utiliza un Biomek 2000 (Beckman) para diluciones seriadas 1:3 en agua, DMSO al 3%, desde la columna A1 a la A10 y para los siete compuestos de la placa. En un experimento convencional, la concentración más elevada de todos los compuestos es 30 microM, después se diluye en la mezcla de ensayo final hasta 10 microM.

ii. Esquema del análisis

15 Se preparan placas de 384 pocillos, fondo en V (placas de ensayo) con 5 microL de la dilución de compuesto (3X) y después se colocan sobre una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal pipeteador con 384 puntas para empezar el análisis mas un cabezal de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un reservorio para la mezcla de Enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X). Al principio de la ronda, el robot aspira 5 microL de mezcla de ATP, deja un espacio con aire en el interior de las puntas (3 microL) y aspira 5 microL de mezcla PLK1. La siguiente dispensación en las placas permite el inicio de la reacción de la quinasa después de 3 ciclos de mezclado, realizados por el propio robot.

En este punto, se restaura la concentración correcta para todos los reactivos.

20 El robot incuba las placas durante 60 minutos a la temperatura ambiente, y después detiene la reacción pipeteando 70 microL de suspensión de resina dowex en la mezcla de reacción. Se realizan tres ciclos de mezclado inmediatamente después de la adición de la resina.

25 Se realiza otro ciclo de mezclado después de que todas las placas se hayan detenido, utilizando esta vez puntas normales: después se deja que las placas reposen durante aproximadamente una hora con el fin de maximizar la captura de ATP. En este punto, se transfieren 20 microL del sobrenadante a Optiplates-384 (Perkin-Elmer), con 70 microL de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 min de movimiento oscilatorio orbital se leen las placas en un contador de radiactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de los datos

30 Los datos se analizan por medio de una versión personalizada internamente del programa "Assay Explorer" que proporciona o bien el % de inhibición para los análisis primarios o bien ajustes sigmoideos de las diez curvas de dilución para la determinación de la CI₅₀, para las rutinas de análisis secundarios/confirmación de aciertos.

Análisis bioquímico para los inhibidores de la actividad quinasa Aurora-2

El análisis de inhibición de quinasa in vitro se llevó a cabo del mismo modo que el descrito para la enzima PLK-1.

i. Tampón Quinasa (KB) para Aurora-2

35 El tampón quinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,0, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 microM, y 0,2 mg/mL de BSA.

ii. Condiciones de análisis para Aurora-2 (concentraciones finales)

El análisis de quinasa se realizó con una concentración de enzima 2,5 nM, ATP 10 microM, ³³P-γ-ATP 1 nM, y sustrato 8 microM, compuesto por 4 repeticiones LRRWSLG.

40 Análisis de inhibición de la actividad Cdk2/Ciclina A

Reacción de quinasa: se añadieron sustrato de histona H1 1,5 microM, ATP 25 microM (0,2 microCi P33γ-ATP), 30 ng de Cdk2/Ciclina A co-expresada en baculovirus, inhibidor 10 microM en un volumen final de 100 microL de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM) a cada pocillo de una placa con fondo en U de 96 pocillos. Después de 10 min de incubación a 37°C, la reacción se detuvo por medio de 20 microL de EDTA 120 mM.

45 Captura: se transfirieron 100 microL de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Después se lavaron las placas 3 veces con 150 microL/pocillo de PBS sin Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron por medio de un sistema de filtración MultiScreen.

Análisis de inhibición de la actividad Cdc7

El análisis de inhibición de la actividad de Cdc7/Dbf4 se realizó en placas de 96 pocillos de acuerdo con el siguiente

protocolo.

A cada pocillo de la placa se le añadieron:

5 -10 microL de compuesto de ensayo (10 concentraciones crecientes en el intervalo nM a uM para generar una curva dosis-respuesta). El disolvente para los compuestos de ensayo contenía DMSO al 3% (concentración final 1%).

-10 microL de sustrato MCM2 (concentración final 6 microM), una mezcla de ATP frío (concentración final 2 microM) y ATP radiactivo (razón molar 1/5000 con el ATP frío).

10 -10 microL de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final 2 nM) que inició la reacción. El tampón de la reacción consistía en HEPES 50 mM pH 7,9 que contenía MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, NaVO₃ 3 uM, glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de BSA.

15 -Después de incubar durante 60 minutos a la temperatura ambiente, la reacción se detuvo añadiendo a cada pocillo 150 microL de resina Dowex en presencia de ácido fórmico 150 mM. Después de otros 60 min de incubación, se retiraron 50 microL de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 150 microL de MicroScint 40 (Packard); después de sacudir las placas durante 5-10 minutos se leyeron las placas durante 1 min en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

Determinación de la CI₅₀: se sometieron a ensayo los inhibidores a diferentes concentraciones que oscilaban entre 0,0005 y 10 microM. Los datos se analizan por medio de una versión personalizada internamente del programa "Assay Explorer".

Análisis de proliferación celular In vitro

20 Se sembraron células de cáncer de ovario humano A2780 y de mama humano MCF7 (1250 células/pocillo) en placas de 384 pocillos de color blanco en medio completo (RPMI 1640 o EMEM mas Suero bovino fetal al 10%) y se trataron con compuestos disueltos en DMSO al 0,1%, 24 h después de la siembra. Las células se incubaron a 37°C y CO₂ al 5% y después de 72 horas las placas se procesaron utilizando el análisis CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

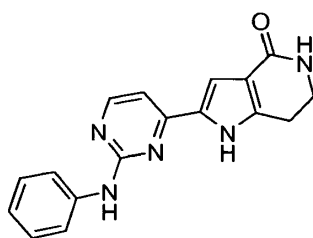
25 CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica utilizando un sistema basado en la luciferasa y la D-luciferina que dan como resultado la generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presente en el cultivo.

30 En resumen se añaden 25 microL/pocillo de reactivo a cada uno de los pocillos y después de 5 minutos de sacudimiento las microplacas se leen por medio de un luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células presente en el cultivo.

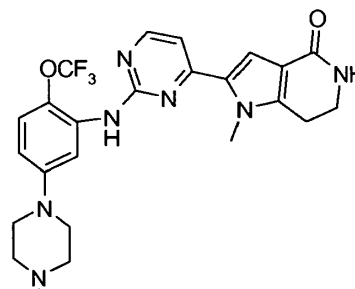
35 Dados los análisis de inhibición anteriores, resultó que los compuestos de fórmula (I) de la invención poseían una actividad inhibidora de PLK notable, típicamente con una CI₅₀ menor de 0,1 microM. Véanse, como ejemplo, los siguientes datos experimentales (CI₅₀) de uno de los compuestos representativos de la invención de fórmula (I) en comparación con el compuesto más parecido de la técnica anterior, descrito en el documento WO 2005/014572.

Compuesto de Referencia: PLK1 CI₅₀ = 0,11 microM

Compuesto A1C3M2: PLK1 CI₅₀ = 0,009 microM



40 Compuesto de referencia



A1C3M2

Sorprendentemente, la actividad inhibidora de PLK-1 del Compuesto A1C3M2 resultó ser notablemente superior a la del compuesto de referencia.

Hasta la fecha, los compuestos novedosos de la invención están dotados inesperadamente de una actividad

inhibidora de PLK-1 significativamente superior a la de los compuestos estructuralmente más parecidos de la técnica anterior y de este modo son particularmente ventajosos en la terapia de enfermedades causadas por una actividad proteína quinasa no regulada tales como el cáncer.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar o bien como agentes individuales o bien, alternativamente, combinados con tratamientos anticancerosos conocidos tales como un régimen de terapia con radiación o quimioterapia combinado con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, 10 agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

Si se formulan a una dosis fija, tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosificación descrito más abajo y el otro agente farmacéuticamente activo en el intervalo de dosificación 15 aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar sucesivamente con agentes anticancerosos conocidos cuando la formulación combinada resulta inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para su administración a un mamífero, p. ej. a seres humanos, se pueden administrar mediante las rutas habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, 20 el peso, las condiciones del paciente y la ruta de administración.

Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede oscilar de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, 25 cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o por medio de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

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

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente siguiendo los métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa-sacarosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina, 35 metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o sal de sodio de glicolato de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser manufacturadas de una manera conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulado, 40 formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o poli(alcohol vinílico). Las suspensiones o soluciones para 45 inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas, isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener 50 propilenglicol como vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso y polioxietilensorbitán o lecitina.

Con el propósito de ilustrar mejor la presente invención, sin que suponga ninguna limitación de la misma, se proporcionan a continuación los siguientes ejemplos.

55 EJEMPLOS

Antes de tener en cuenta la preparación sintética de los compuestos específicos de fórmula (I) de la invención, por ejemplo como se define en los ejemplos siguientes, se debe prestar atención al hecho de que todos los compuestos se identifican convenientemente e inequívocamente a través de un sistema de codificación (véase la tabla IV siguiente), algunos de ellos se enumeran e indican en la presente de acuerdo con su nombre químico.

- 5 Cada código, que identifica inequívocamente un solo compuesto específico de fórmula (I), consiste en cuatro unidades A-B-C-M 1 o tres unidades A-C-M2.

El código A representa cualquier sustituyente, como para la fórmula (I), que está anclado al resto de la molécula en el átomo de nitrógeno del pirrol. Cada grupo A está representado a través de la fórmula química apropiada en la siguiente tabla I, indicando también su punto de anclaje al resto de la molécula.

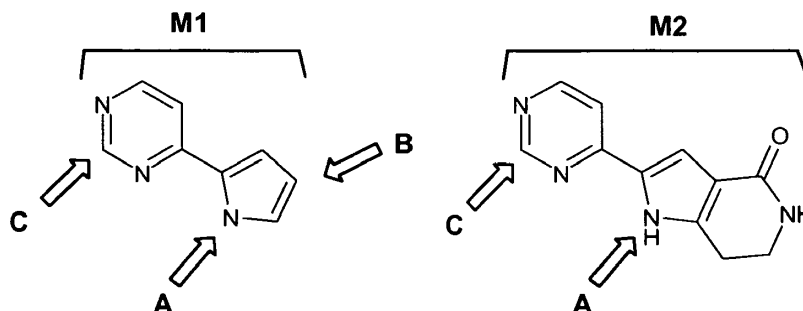
- 10 El código B representa cualquier sustituyente, como para la fórmula (I), que está anclado al resto de la molécula en la posición 3, como para la fórmula (I). Cada grupo B está representado a través de la fórmula química apropiada en la siguiente tabla II, indicando también su punto de anclaje al resto de la molécula.

- 15 El código C representa cualquier grupo, como para la fórmula (I), que está anclado al resto de la molécula en la posición 2 del anillo de pirimidina. Cada grupo C está representado a través de la fórmula química apropiada en la siguiente tabla III, indicando también su punto de anclaje al resto de la molécula .

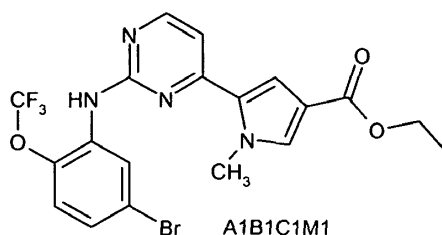
Cada grupo A, B y C específico está representado y numerado consecutivamente en la siguientes tablas I, II y III respectivamente.

Finalmente, el código M 1 hace referencia al núcleo central de la molécula (I) mientras que el código M2 hace referencia al núcleo central de la molécula (Ia).

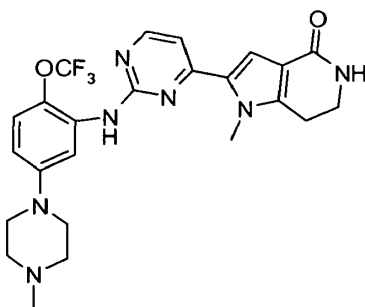
- 20 Por lo tanto, el sistema de codificación utilizado en la actualidad para algunos compuestos de fórmula (I) o (Ia) se puede resumir brevemente como sigue:



- 25 Solo a modo de ejemplos, que no se pretende que limiten el alcance de la presente invención, el compuesto A1B1C1M1 1 (véase el ejemplo) representa el derivado de pirrolo-pirimidina de fórmula (I) donde el núcleo central está representado por el radical M1, sustituido con el grupo A1, B1 y C1, identificando de este modo la estructura referida más abajo:



- 30 y el compuesto A1C3M2 (véase el ejemplo) representa el derivado de pirrolo-pirimidina de fórmula (Ia) donde el núcleo central está representado por el radical M2, sustituido con el grupo A1 y C3, identificando de este modo la estructura referida más abajo:



A1C3M2

Tabla I

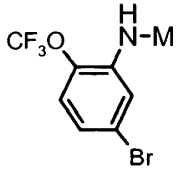
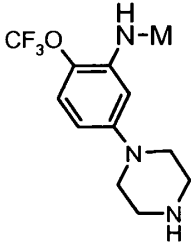
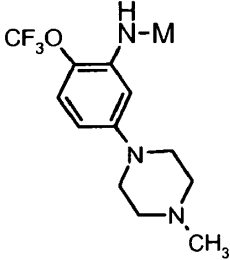
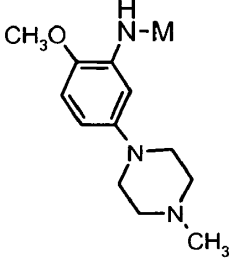
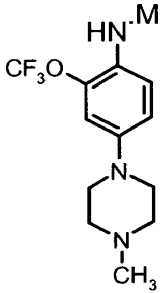
| Código | A |
|--------|--|
| A1 | $\text{H}_3\text{C}-\text{M}$ |
| A2 | $\text{F}-\text{CH}_2-\text{M}$ |
| A3 | $\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{M}$ |
| A4 | $\text{M}-\text{CH}_2=\text{CH}_2$ |
| A5 | $\text{M}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ |

Tabla II

| Código | B |
|--------|---|
| B1 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{M}$ |
| B2 | $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{M}$ |
| B3 | $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{M}$ |

Tabla III

| Código | C |
|----------------|---|
| C ₁ | |

| Código | C |
|----------------|--|
| |  |
| C ₂ |  |
| C ₃ |  |
| C ₄ |  |
| C ₅ |  |

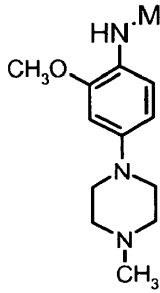
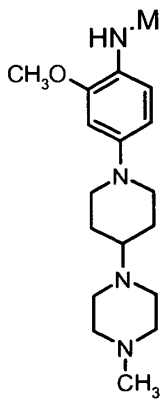
| Código | C |
|----------------|--|
| C ₆ |  |
| C ₇ |  |

Tabla IV

| Compuesto Núm. | Código |
|----------------|-----------------------|
| 1 | A1B1C ₁ M1 |
| 2 | A1B2C ₁ M1 |
| 3 | A1B3C ₁ M1 |
| 4 | A1B3C ₂ M1 |
| 5 | A1B1C ₃ M1 |
| 6 | A1B2C ₃ M1 |
| 7 | A1B3C ₃ M1 |
| 8 | A2B1C ₁ M1 |
| 9 | A3B1C ₁ M1 |
| 10 | A2B3C ₁ M1 |
| 11 | A3B1C ₃ M1 |
| 12 | A3B2C ₃ M1 |

| Compuesto Núm. | Código |
|----------------|-----------------------|
| 13 | A3B3C ₁ M1 |
| 14 | A3B3C ₃ M1 |
| 15 | A1C ₃ M2 |
| 16 | A3C ₃ M2 |
| 17 | A5C ₃ M2 |
| 18 | A5B3C ₃ M1 |
| 19 | A5C ₄ M2 |

Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los ejemplos siguientes, fueron caracterizados por medio de análisis de RMN ¹H y EM.

Ejemplo 1

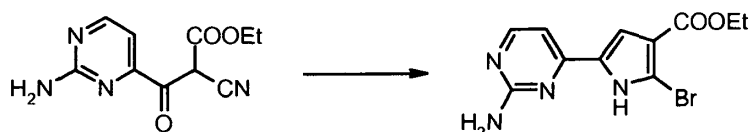
5 Etapa (e). éster etílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-ciano-4-oxo-butírico



Se añadió cianoacetato de etilo (5,3 mL, 0,05 moles) a una suspensión de sodio metálico (1,15 g, 0,05 moles) en 150 mL de EtOH anhidro a 0°C. Después de la disolución del sodio la mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se añadió a una disolución de 1-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona (15 g, 0,05 moles) en 300 mL de THF anhidro y diisopropiltilamina (8,8 mL, 0,05 moles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, se concentró y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM/MeOH 95:5) para proporcionar 4,5 g (37%) del compuesto del título en forma de un aceite.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (t, J = 7,08, 3H), 3,73 (d, J = 5,61, 2H), 4,18 (c, J = 7,08, 2H), 4,58 (t, J = 5,61, 1H), 6,97 (d, J = 4,88, 1H), 7,04 (s ancho, 2H), 8,52 (d, J = 4,88, 1H); ESI (+) EM: m/z 249 (MH⁺).

Etapa (f). éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-1H-pirrol-3-carboxílico



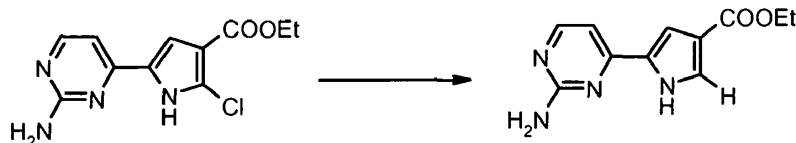
20 Una disolución de éster etílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-ciano-4-oxo-butírico (364 mg, 1,47 mmoles) en Et₂O anhidro y DCM (1:1 10 mL) se añadió gota a gota a 4,5 mL de HBr al 33% en AcOH a 0°C. La mezcla se dejó a 0°C durante 30 min y a continuación a rt hasta la desaparición de la sustancia de partida. El sólido se filtró, se lavó con acetona y MeOH, se neutralizó con NH 7N; en MeOH para proporcionar 400 mg (88%) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (t, J = 7,10, 3H), 4,20 (c, J = 7,10, 2H), 6,43 (s ancho, 2H), 6,99 (d, J = 5,24, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,24, 1H); ESI (+) EM: m/z 312 (MH⁺).

25 De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-cloro-1H-pirrol-3-carboxílico RMN ¹H (DMSO-*d*₆/ 400 MHz) δ ppm 1,29 (t, J = 7,14, 3H), 4,24 (c, J = 7,14, 2H), 6,43 (s ancho, 2H), 7,36 (d, J = 5,24, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,24, 1H), 13,52 (s ancho, 1H); ESI (+) EM: m/z 266 (MH⁺).

Etapa (g). éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico



A una suspensión de Hidrocloruro de éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-cloro-1H-pirrol-3-carboxílico (33 g, 0,108 moles) en metanol seco (500 mL), se añadieron formiato de amonio (33 g, 0,523 moles) y Pd/C al 10% (3,5 g, 0,0028 moles). La reacción se sometió a reflujo durante 10 horas. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celite enjuagando la Celite con diclorometano (100 mL) y a continuación con metanol (100 mL). La fracción orgánica se concentró hasta un pequeño volumen (50 mL), se diluyó con diclorometano (150 mL) y se lavó con agua (1 X 200 mL) y la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (1 X 200 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir 12,5 g (50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 4,21 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 6,41 (s ancho, 2 H) 6,97 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,21 (dd, $J = 2,56, 1,59$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 8,20 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 12,01 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa (h). éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



15 A una disolución de éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (5,1 g, 21,96 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL) y dimetilsulfóxido (15 mL) enfriada en un baño de agua con hielo, se le añadieron NaH (0,96 g, 24,15 mmoles) y yoduro de metilo (1,5 mL, 24,15 mmoles). La reacción se hizo proseguir a temperatura ambiente durante 12 h, el tetrahidrofurano se eliminó a vacío, a continuación se añadió diclorometano (200 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (100 mL). La fracción acuosa se extrajo con diclorometano (1 X 100 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 95/5) proporcionó 4,45 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 - 1,29 (m, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,19 (c, $J = 7,11$ Hz, 1 H) 6,55 (s, 2 H) 6,91 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 1,46$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(2-fluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 4,22 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,72 (dt, $J = 47,80, 4,57$ Hz, 2 H) 4,91 (dt, $J = 27,47, 4,56$ Hz, 2 H) 6,58 (s, 2 H) 6,97 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 1,46$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

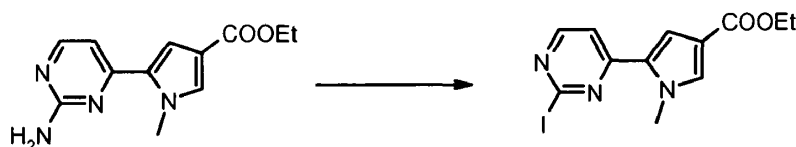
éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico

35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 4,23 (c, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 5,88 (d, $J = 9,27$ Hz, 2 H) 6,70 (s, 2 H) 6,97 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H) 7,74 (d, $J = 1,10$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico

40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 3,33 - 3,48 (m, 4 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 1 H) 4,18 - 4,25 (m, 2 H) 4,48 (t, $J = 3,17$ Hz, 1 H) 4,82 (t, $J = 5,24$ Hz, 2 H) 6,77 (s ancho, 2 H) 7,00 (d, $J = 5,49$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 8,17 (d, 1 H); EM (ESI): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa (i). éster etílico de ácido 5-(2-yodo-pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



A una suspensión bien agitada de éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (4,55 g, 0,018 moles) en dimetoxietano (200 mL) en N₂, yoduro de cesio (7,04 g, 0,0270 moles), se le añadieron sucesivamente yodo bisublimado (3,42 g, 0,0135 moles), yoduro de cobre (1,54 g, 0,0081 moles) y nitrito de isopentilo (5,41 mL, 0,04 moles). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 65-70°C durante 6 horas. Después de enfriar en un baño de agua con hielo, el sólido se separó mediante filtración. El producto filtrado se diluyó con diclorometano (500 mL), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (150 mL), tiosulfato de sodio (300 mL), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 95/5) proporcionó 1,6 g (25%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 4,21 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 5,57 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 5,57 Hz, 1 H); EM (ESI): 358 [M+H]⁺.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

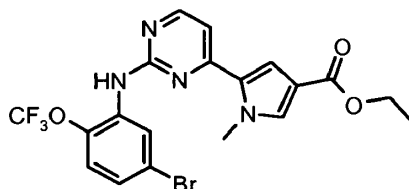
15 **éster etílico de ácido 5-(2-yodo-pirimidin-4-il)-1-(2-fluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 4,24 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,67 - 4,81 (m, 2 H) 4,81 - 4,86 (m, 2 H) 7,54 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H); EM (ESI): 390 [M+H]⁺.

20 **éster etílico de ácido 5-(2-yodo-pirimidin-4-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 4,25 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 5,65 (c, *J* = 8,90 Hz, 2 H) 7,63 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J* = 1,34 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H); EM (ESI): 426 [M+H]⁺.

Etapa (d'). éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C₁M1)

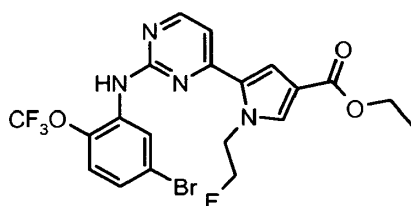


Se cargaron acetato de paladio [Pd(OAc)₂] (0,12 g, 0,55 mmoles), (±)-BINAP (0,34 g, 0,55 mmoles) y dimetilformamida (60 mL) a un matraz de fondo redondo lavado con un chorro de argón. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con argón. La mezcla se agitó en argón durante 30 minutos y se añadió a una mezcla de 5-bromo-2-trifluorometoxianilina (2,0 g, 5,60 mmoles), éster etílico de ácido 5-(2-yodo-pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,44 g, 5,60 mmoles), y carbonato de potasio (7,70 g, 55,80 mmoles) en dimetilformamida (90 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas en argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite. El disolvente se concentró, el sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: hexano/etilo acetato de 70/30) para proporcionar 1,41 g (52%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,20 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,29 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,35 - 7,38 (m, 1 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,66 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H); EM (ESI): 485 [M+H]⁺.

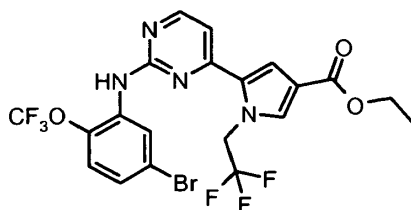
De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

40 **éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B1C₁M1)**



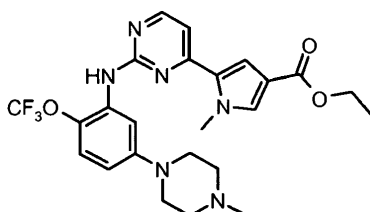
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 4,22 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,35 - 4,54 (m, 2 H) 4,74 - 4,87 (m, 2 H) 7,33 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,47 (m, 1 H) 7,68 (d, $J = 1,59$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H); EM (ESI): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B1C₁ M1)**



10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 4,24 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 5,63 - 5,76 (m, 2 H) 7,35 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,42 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,78 (d, $J = 1,34$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H); EM (ESI): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

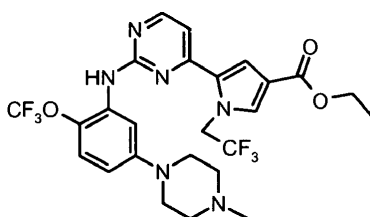
éster etílico de ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C₃ M1)



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,86 (s ancho, 3 H) 2,97 (t, $J = 12,21$ Hz, 2 H) 3,09 - 3,19 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 2 H) 3,84 (s ancho, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,19 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 6,87 (dd, $J = 9,28$, 2,93 Hz, 1 H) 7,19 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 1,46$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,71 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

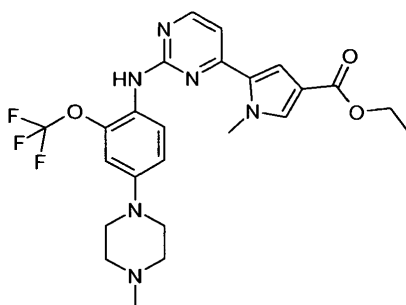
éster etílico de ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B1C₃M1)



25

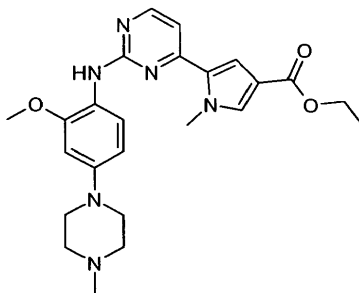
MS (ESI): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

éster etílico de ácido 1-metil-5-(2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C5M1)



5 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 4 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,20 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 6,88 (d, $J = 1,22$ Hz, 1 H) 6,97 (dd, $J = 8,90, 2,68$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J = 8,90$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H); EM (ESI): 505 $[M+H]^+$.

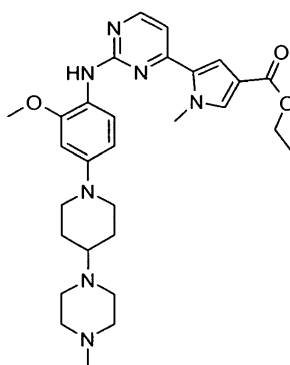
éster etílico de ácido 1-metil-5-(2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C6M1)



10

MS (ESI): 451 $[M+H]^+$.

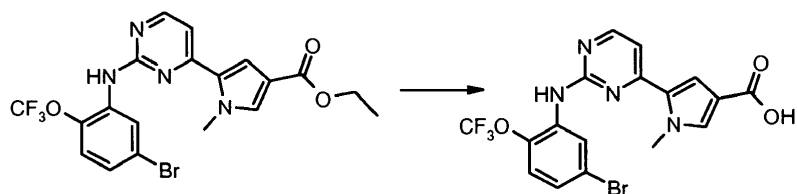
éster etílico de ácido 1-metil-5-[2-[[2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C7M1)



15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,13$ Hz, 5 H) 1,52 (cd, $J = 11,90, 3,40$ Hz, 3 H) 1,85 (d, $J = 12,07$ Hz, 3 H) 2,21 (s ancho, 4 H) 2,65 (td, $J = 11,77, 1,83$ Hz, 3 H) 3,69 (dt, $J = 12,35, 3,22$ Hz, 3 H) 3,76 (s, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,19 (c, $J = 7,03$ Hz, 3 H) 6,48 (dd, $J = 8,72, 2,50$ Hz, 1 H) 6,60 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 7,05 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J = 8,66$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H); EM (ESI): 534 $[M+H]^+$.

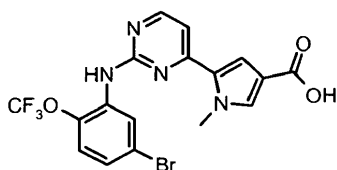
20 **Ejemplo 2**

Conversión (I).



- 5 El éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,4 g, 2,88 mmoles) se suspendió en etanol anhidro (100 mL) y se trató con una disolución 2 N de hidróxido de potasio en etanol (5 mL, 10,00 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se suspendió en agua (15 mL) añadiendo ácido acético hasta pH = 4. La suspensión se agitó durante 1 hora, el precipitado se recogió mediante filtración para producir 1,88 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

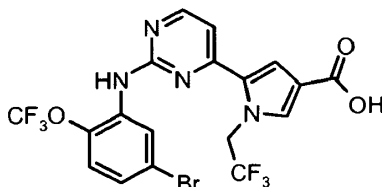
ácido 5-[2-(5-bromo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C₁M1)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,87 (s, 3 H) 6,78 (s ancho, 2 H) 6,93-7,13 (s ancho, 1 H) 6,97 (s ancho, 2 H) 8,02 (s ancho, 2 H); EM (ESI): 457 [M+H]⁺.

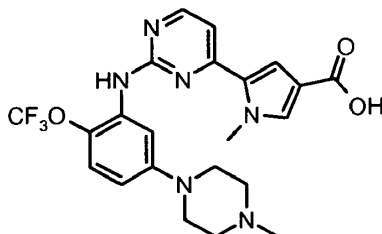
De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

- 15 **ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B2C₁M1)**



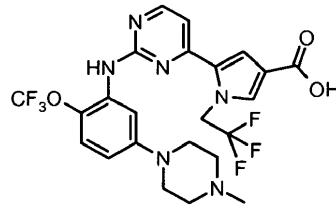
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,70 (c, *J* = 9,15 Hz, 2 H) 7,32 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,39 - 7,42 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,71 (d, *J* = 1,34 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 2,19 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H) 12,30 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 525 [M+H]⁺.

- 20 **ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C₃M1)**



- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,60-270 (s ancho, 2H) 3,20-3,40 (s ancho, 9H) 3,83 (s, 3 H) 6,85 (dd, *J* = 9,15, 2,93 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,33 (d, *J* = 2,80 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 1,59 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H); EM (ESI): 477 [M+H]⁺.

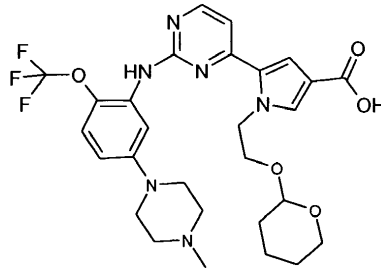
ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B2C₃M1)



MS (ESI): 544 [M+H]⁺.

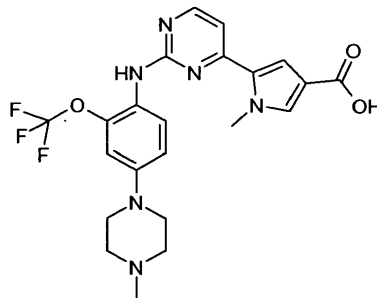
ácido 5-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico

5



MS (ESI): 591 [M+H]⁺.

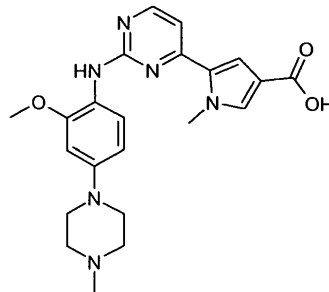
ácido 1-metil-5-(2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C₅M1)



10

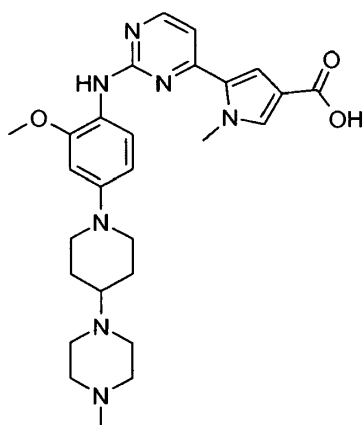
MS (ESI): 477 [M+H]⁺.

ácido 5-(2-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C₆M1)



15 MS (ESI): 423 [M+H]⁺.

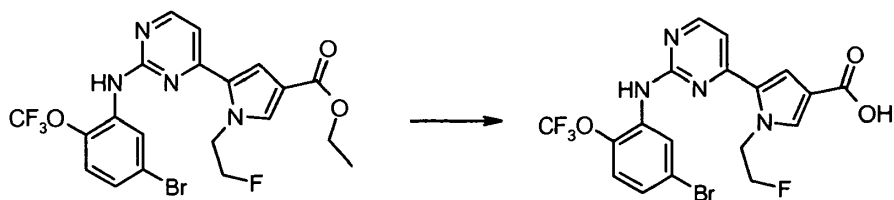
ácido 5-[2-({2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C₇M1)



MS (ESI): 506 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Conversión (I).

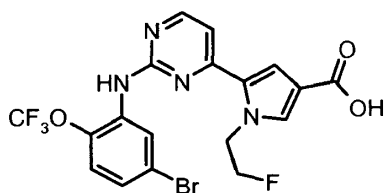


5

10

A una disolución de éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (340 mg, 0,66 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se le añadió HCl al 36% (5 mL). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante cinco días. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se suspendió en agua (20 mL) y se agitó durante 1 hora. El sólido de color blanco se recogió mediante filtración y se secó en el horno a vacío a 30°C para producir 345 mg (98%) del compuesto del título.

hidrocloruro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B2C,M1)



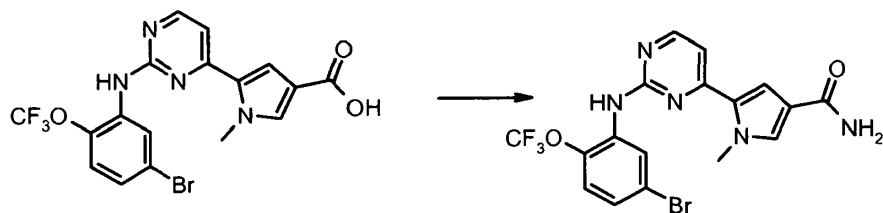
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,35 - 4,53 (m, 2 H) 4,72 - 4,85 (m, 2 H) 7,31 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,48 (m, 1 H) 7,62 (d, *J* = 1,34 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H); EM (ESI): 489 [M+H]⁺.

20

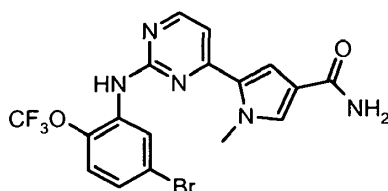
Ejemplo 4

Conversión (III).



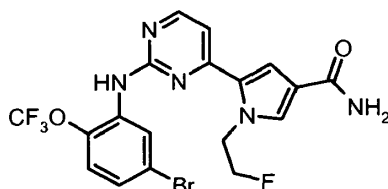
- 5 Una suspensión de sal de sodio de ácido 5-[2-(5-bromo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,80 g, 3,78 mmoles) en una mezcla 1:1 de dimetilformamida anhidra-diclorometano (100 mL) se trató con hidrocloreto de N-etil-N',N'-diisopropilcarbodiimida (EDCI) (1,82 g, 5,67 mmoles), con 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ato de amonio (0,86 g, 5,67 mmoles) y con trietilamina mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 1,4 g (82%) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C₁M1)



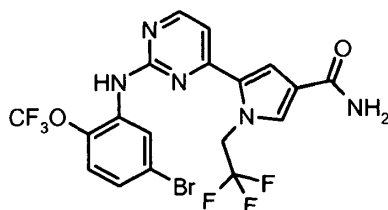
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,85 (s ancho, 1 H) 7,12 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 3 H) 7,49 - 7,51 (m, 1 H) 8,17 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H); EM (ESI): 456 [M+H]⁺. De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

- 15 **amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B3C₁M1)**



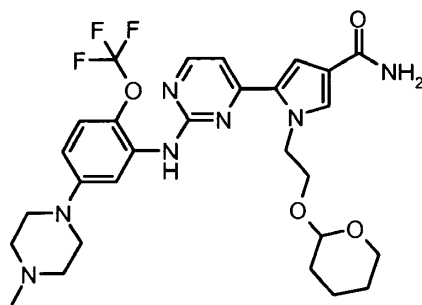
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,36 - 4,52 (m, 2 H) 4,69 - 4,80 (m, 2 H) 6,89 (s ancho, 1 H) 7,14 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,39 - 7,40 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,55 (d, *J* = 1,59 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 2,19 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 9,18 (s, 1 H); EM (ESI): 488 [M+H]⁺.

amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B3C₁M1)



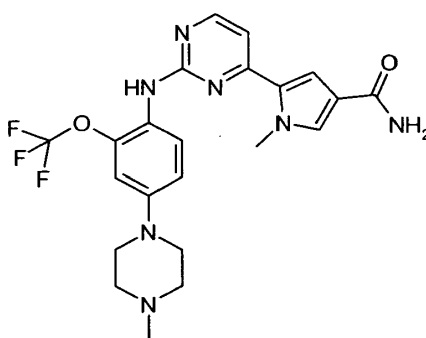
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,66 (c, *J* = 9,23 Hz, 2 H) 7,01 (s ancho, 1 H) 7,14 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,43 - 7,44 (m, 1 H) 7,44 - 7,47 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,09 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H); EM (ESI): 524 [M+H]⁺.

amiduro de ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico



MS (ESI): 590 [M+H]⁺.

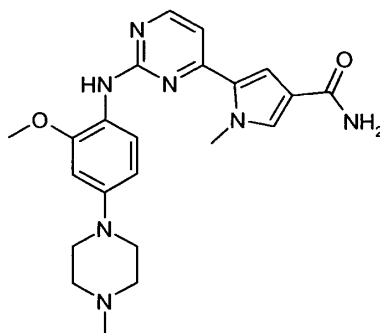
1-metil-5-(2-([4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (A1B3C5M1)



5

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,48 (s ancho, 4 H) 3,13 - 3,19 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 6,81 (s ancho, 1 H) 6,87 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 6,95 - 6,99 (m, 1 H) 7,23 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 4,02 Hz, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 8,27 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H); EM (ESI): 476 [M+H]⁺.

5-(2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (A1B3C6M1)

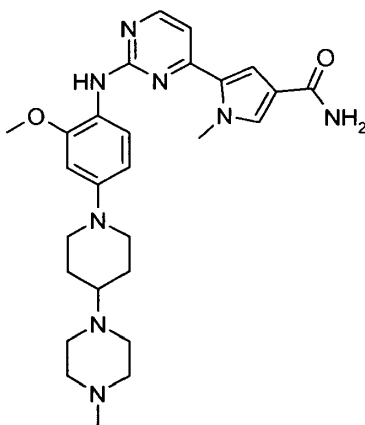


10

RMN H¹ (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (t, *J* = 4,90 Hz, 4 H) 3,12 (t, *J* = 4,90 Hz, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,48 (dd, *J* = 8,66, 2,56 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 6,81 (s ancho, 1 H) 6,91 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 8,66 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,26 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H); EM (ESI): 422 [M+H]⁺.

15

20 **5-[2-({2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (A1B3C7M1)**

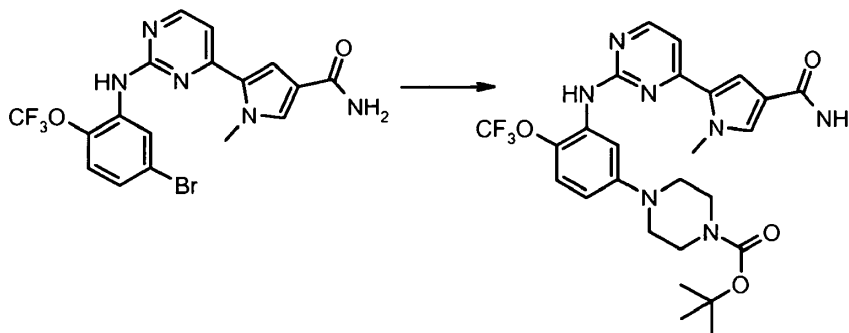


5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 (cd, $J = 11,91, 3,66$ Hz, 2 H) 1,84 (d, $J = 13,05$ Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,30 (tt, $J = 11,30, 3,70$ Hz, 1 H) 2,64 (td, $J = 12,53, 1,77$ Hz, 2 H) 3,69 (d, $J = 12,32$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,48 (dd, $J = 8,78, 2,56$ Hz, 1 H) 6,60 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 6,81 (s ancho, 1 H) 6,90 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,37 (s ancho, 1 H) 7,43 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J = 8,66$ Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,26 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

Conversión (IV).

10 éster terc-butílico de ácido 4-{3-[4-(4-carbamoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-trifluorometoxi-fenil}-piperazina-1-carboxílico

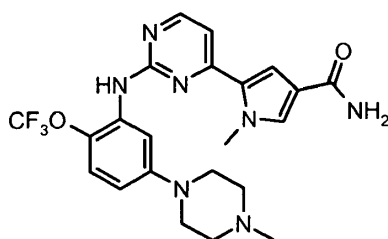


15 Se cargaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, (30 mg, 0,03 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (7 mg, 0,01 mmoles), amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (300 mg, 0,66 mmoles) en THF (4,5 mL) en un matraz de fondo redondo lavado con un chorro de argón. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con argón. Se añadieron una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1M en THF, 4,0 mL) y éster terc-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (247 mg, 1,33 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h. A continuación se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 95/5) para proporcionar 185 mg (rendimiento 50%) del compuesto del título.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,09 - 3,15 (m, 4 H) 3,43 - 3,48 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,81 (dd, $J = 9,08, 2,99$ Hz, 1 H) 6,83 (s ancho, 1 H) 7,02 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H) 7,39 (s ancho, 1 H) 7,44 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J = 5,24$ Hz, 1H) 8,85 (s, 1 H); EM (ESI): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

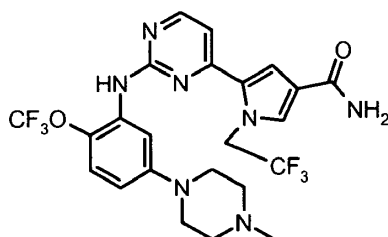
25 De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

30 amiduro de ácido 1-metil-5-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C3M1)



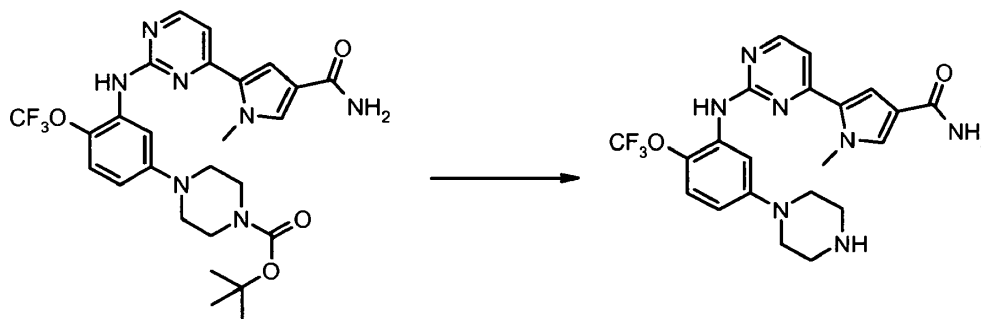
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,41 - 2,48 (m, 4 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,79 (dd, $J = 9,21, 2,99$ Hz, 1 H) 6,82 (s ancho, 1 H) 7,01 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 2 H) 7,37 (s ancho, 1 H) 7,45 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H); EM (ESI): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **amiduro de ácido 5-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B3C₃M1)**



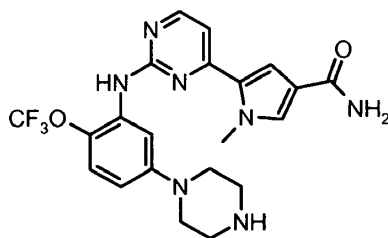
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,28 (s ancho, 3 H) 2,51 (s ancho, 4 H) 3,17 (s ancho, 4 H) 5,48 - 5,67 (m, 2 H) 6,83 (dd, $J = 9,08, 2,99$ Hz, 1 H) 6,99 (s ancho, 1 H) 7,03 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J = 2,68$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J = 9,08, 1,16$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,53 (s ancho, 1 H) 7,56 (d, $J = 1,22$ Hz, 1 H) 8,36 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H); EM (ESI): 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

amiduro de ácido 1-metil-5-[2-(5-piperazin-1-il-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C₂ M1)



15 A una disolución de 4-[3-[4-(4-carbamoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-trifluorometoxi-fenil]-piperazina-1-carboxílico éster terc-butílico de ácido (176 mg, 0,314 mmoles) en dioxano (3 mL), se le añadió una dilución de HCl en dioxano (4N, 4mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y el producto precipitado se recogió mediante filtración. El producto precipitado se disolvió en una disolución acuosa de HCl (0,1 N, 30 mL) y se lavó con diclorometano (50 mL). Las capas acuosas se recogieron y el compuesto del título se precipitó mediante la adición de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se eliminó mediante filtración, el sólido se lavó con agua (10 mL) y se secó a vacío a 30°C para producir 96 mg (66%) del compuesto del título en forma de un polvo de color avellana.

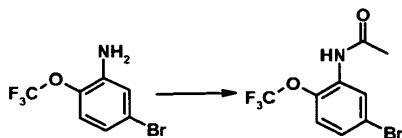
20



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 4 H) 3,04 (cc, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,77 (dd, $J = 9,08, 2,99$ Hz, 1 H) 6,83 (s ancho, 1 H) 7,01 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 2 H) 7,37 (s ancho, 1H) 7,45 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H); EM (ESI): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

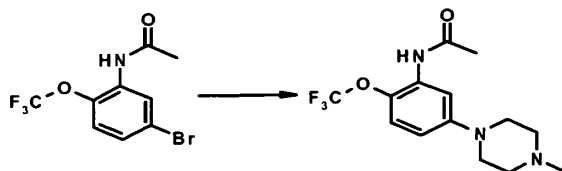
Ejemplo 6

sal trihidrocloruro de 2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina y 1-(3-yodo-4-trifluorometoxi-fenil)-4-metil-piperazina

Etapa 1: N-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida

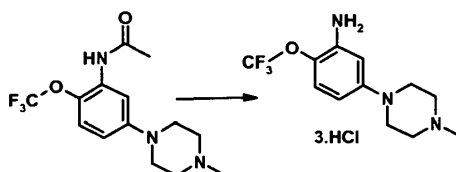
5 A una disolución de 2-trifluorometoxi-5-bromo-fenilamina (5,12 g, 20 mmoles) en EtOH (50 mL) a 0°C se le añadió una disolución de anhídrido acético (4,7 mL, 50 mmoles) en EtOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar 5,64 g (rendimiento 95%) de N-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,11 (s, 3 H) 7,39 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H); EM (ESI): 257 [M+H] $^+$.

Etapa 2: N-[2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida

15 Se cargaron Pd $_2$ (dba) $_3$ (157 mg, 0,17 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (134,7 mg, 0,34 mmoles), N-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida (5,05 g, 17 mmoles) en un matraz de fondo redondo lavado con un chorro de argón. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con argón. Se añadieron una disolución de bis(trimetilsilil)amido de litio (1M en THF, 37,6 mL) y N-metilpiperazina (2,3 mL, 20,5 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. A continuación se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para proporcionar 4,78 g (rendimiento 88%) de la N-[2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,06 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 3,11 (m, 4 H) 6,75 (dd, $J = 9,15$ y 3,05 Hz, 1 H) 7,17 (dd, $J = 9,15$ y 1,46 Hz, 1 H) 7,41 (s ancho, 1 H) 9,54 (s, 1 H); EM (ESI): 299 [M+H] $^+$.

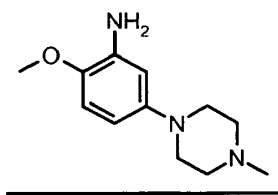
Etapa 3: sal trihidrocloruro de 2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina

25 Una disolución de N-[2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida (4,75 g, 15 mmoles) en EtOH (100 mL) se trató con HCl 37% (35 mL). Al cabo de 1 h a reflujo la mezcla se concentró y se trituró con hexano para proporcionar un rendimiento cuantitativo, 5,74 g de sal trihidrocloruro de 2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina.

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,82 (d, $J = 4,76$ Hz 3 H) 3,1 (m, 4 H) 3,48 (m, 4 H) 6,24 (dd, $J = 8,90$ y 2,93 Hz, 1 H) 6,40 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H) 6,98 (dd, $J = 8,90$ y 1,34 Hz, 1 H) 10,31 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 318 [M+H] $^+$.

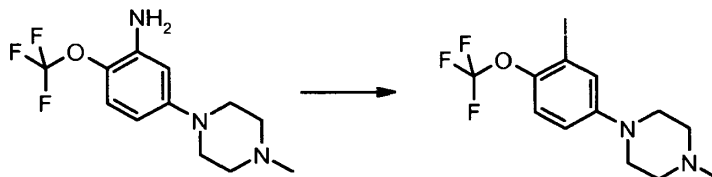
De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina



RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,40 - 2,46 (m, 4 H) 2,92 - 2,96 (m, 4 H) 3,65 - 3,69 (m, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,09 (dd, *J* = 8,66, 2,93 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J* = 2,80 Hz, 1 H) 6,64 (d, *J* = 8,66 Hz, 1 H); EM (ESI): 222 [M+H]⁺.

Etapa 4: 1-(3-yodo-4-trifluorometoxi-fenil)-4-metil-piperazina



5

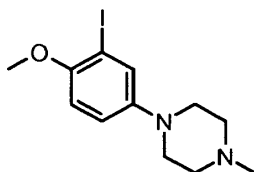
A una disolución de 2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (5,0 g, 0,018 moles), se le añadieron gota a gota nitrito de sodio (5,1 g, 0,0734 moles) en dimetilsulfóxido (180 mL) una disolución de ácido yodhídrico al 57% (9,6 mL, 0,0427 moles) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente en 20 minutos. La reacción se agitó durante 5 horas a 35 °C, a continuación se enfrió en un baño de hielo y se añadió bicarbonato de sodio en pequeñas porciones hasta que se alcalinizó el pH. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución al 10% de bisulfito de sodio (2 x 500 mL) a continuación agua (1 x 300 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó a vacío para producir el intermedio (2,4 g, 34%) en forma de un sólido de color naranja que se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,22 (s, 3 H) 2,38-2,46 (m, 4 H) 3,13-3,20 (m, 4H) 7,02 (dd, *J* = 9,05, 2,90 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 2,90, 1 H); EM (ESI): 387 [M+H]⁺.

15

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

1-(3-yodo-4-metoxi-fenil)-4-metil-piperazina



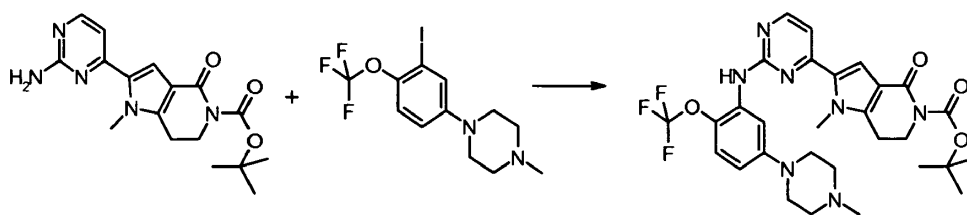
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (d, *J* = 9,39 Hz, 4 H) 2,99 - 3,04 (m, 4 H) 3,74 (s, 3 H) 6,86 - 6,91 (m, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, 1 H) 7,30 (d, *J* = 2,80 Hz, 1 H); EM (ESI): 333 [M+H]⁺.

20

25

Ejemplo 7

Etapa (c). éster terc-butílico de ácido 1-metil-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]-pirimidin-4-il}-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico



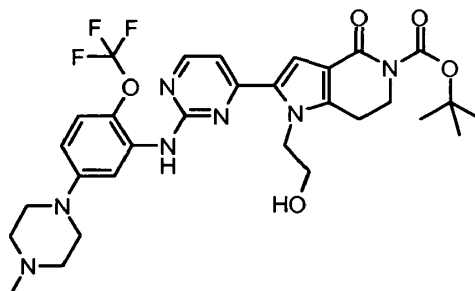
Se cargaron tris(dibencilidena)paladio, Pd₂(dba)₃, (165 mg, 0,18 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (228 mg, 0,39 mmoles), 1-(3-yodo-4-trifluorometoxi-fenil)-4-metil-piperazina preparada como se ha referido en el Ejemplo 6 (1,53 g, 3,98 mmoles), éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico preparado como se ha referido en el Ejemplo 9 (1,36 g, 3,98 mmoles), carbonato de cesio (2,58 g, 7,90 mmoles) en dioxano (30 mL) en un matraz de fondo redondo lavado con un chorro de argón.

La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h a continuación se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 95/5) para proporcionar 2,03 g (rendimiento 85%) del compuesto del título.

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 4 H) 2,93 (t, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 3,12 - 3,17 (m, 4 H) 3,73 (s, 3 H) 3,96 (t, *J* = 6,28 Hz, 2 H) 6,80 (dd, *J* = 9,15, 3,05 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 9,02 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,24 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H); EM (ESI): 602 [M+H]⁺.

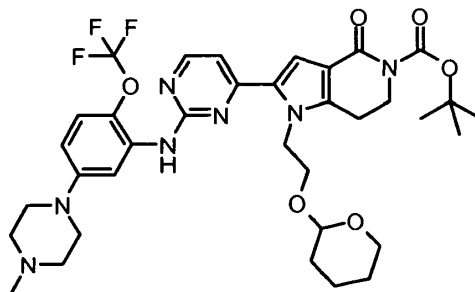
De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

éster terc-butílico de ácido 1-(2-hidroxi-etil)-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]-pirimidin-4-il}-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico



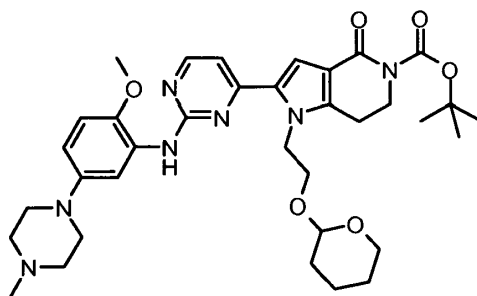
MS (ESI): 632 [M+H]⁺.

éster terc-butílico de ácido 2-{2-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-4-oxo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico



RMN H¹ (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,23 (s, 3 H) 2,42 - 2,49 (m, 4 H) 2,98 (t, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 3,13 - 3,18 (m, 4 H) 3,91 - 3,97 (m, 2 H) 4,29 (t, *J* = 2,93 Hz, 1 H) 4,49 (s ancho, 2 H) 6,83 (dd, *J* = 9,14, 3,05 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 2,80 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 5,36 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J* = 8,96, 1,28 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 8,31 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H); EM (ESI): 716 [M+H]⁺.

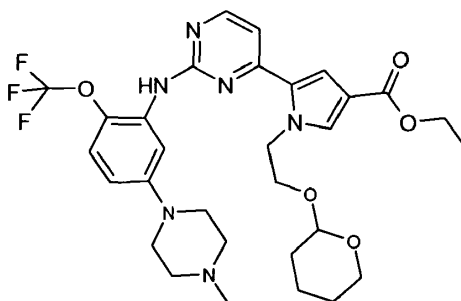
éster terc-butílico de ácido 2-{2-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-4-oxo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-5-carboxílico



MS (ESI): 662 [M+H]⁺.

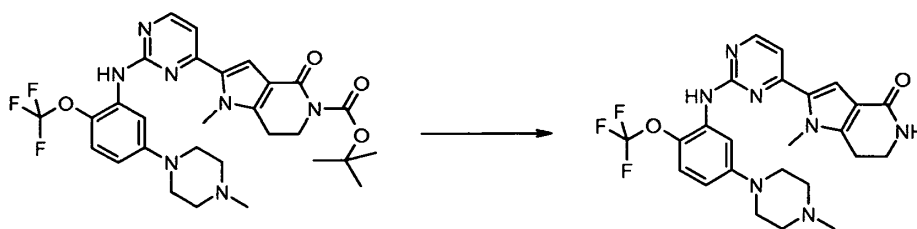
De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

- 5 **éster etílico de ácido 5-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico**

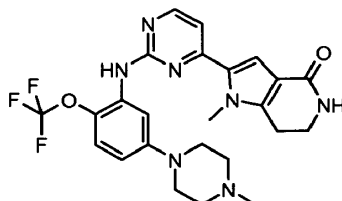


- 10 RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,40 - 2,45 (m, 4 H) 3,11 - 3,15 (m, 4 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,32 (t, J = 3,11 Hz, 1 H) 4,48 - 4,62 (m, 2 H) 6,81 (dd, J = 9,09, 2,99 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 2,81 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,19 - 7,22 (m, 1 H) 7,26 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H); EM (ESI): 619 [M+H]⁺.

Etapa (d). hidrocloreto de 1-metil-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (A1C₃M2)



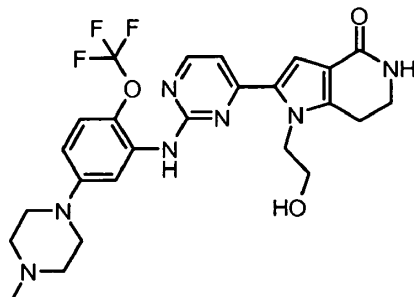
- 15 A una disolución de éster terc-butílico de ácido metil-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]-pirimidin-4-il}-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (25 mg, 0,037 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL), se le añadió HCl 4M en dioxano (0,4 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío para producir 22 mg (98%) del compuesto del título en forma de un polvo de color beige.



- 20 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,83 (d, J = 4,76 Hz, 3 H) 2,84 - 2,88 (m, 2 H) 3,03 - 3,21 (m, 4 H) 3,38 - 3,52 (m, 4 H) 3,74 (s, 3 H) 3,83 (d, J = 10,85 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 5,73 Hz, 1 H) 9,20 (s ancho, 1 H) 10,51 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 502 [M+H]⁺.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

1-(2-hidroxi-etil)-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]-pirimidin-4-il}-1,5,6,7-tetrahidropirrol-3,2-c]piridin-4-ona (A5C₃M2)



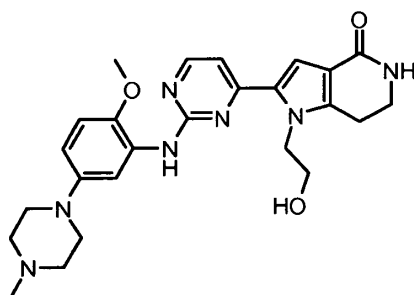
5

MS (ESI): 454 [M+H]⁺.

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,41 - 2,49 (m, 4 H) 2,87 (t, *J* = 6,89 Hz, 2 H) 3,13 - 3,18 (m, 4 H) 3,35 - 3,41 (m, 4 H) 4,35 (t, *J* = 4,63 Hz, 2 H) 4,62 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 6,82 (dd, *J* = 9,14, 2,93 Hz, 1 H) 7,09 (t, *J* = 2,26 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 7,16 - 7,18 (m, 2 H) 7,22 (dd, *J* = 9,14, 1,22 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H); EM (ESI): 454 [M+H]⁺.

10

1-(2-hidroxi-etil)-2-{2-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]pirimidin-4-il}-1,5,6,7-tetrahidropirrol-3,2-c]piridin-4-ona (A5C₄M2)



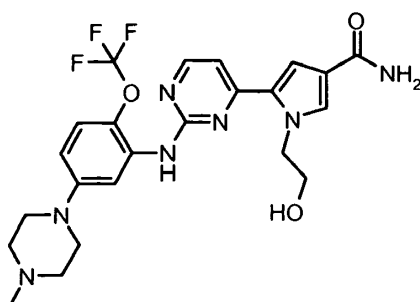
15

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 - 2,36 (m, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 4 H) 2,89 (t, *J* = 6,89 Hz, 2 H) 3,07 (s ancho, 4 H) 3,41 - 3,46 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 4,42 (t, *J* = 5,18 Hz, 2 H) 4,70 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 6,67 (dd, *J* = 8,78, 2,93 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J* = 9,02 Hz, 1 H) 7,11 (s ancho, 1 H) 7,12 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,54 (d, *J* = 2,19 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,30 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H); EM (ESI): 478 [M+H]⁺.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

20

amiduro de ácido 1-(2-hidroxi-etil)-5-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (A5B3C₃M1)

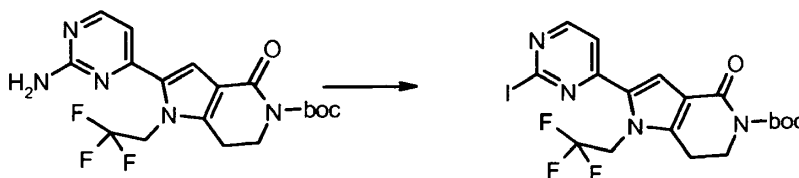


25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,40 (s ancho, 3 H) 2,68 (s ancho, 4 H) 3,21 (s ancho, 4 H) 3,27 - 3,39 (m, 2 H) 4,35 (t, $J = 4,82$ Hz, 2 H) 4,62 (t, $J = 5,36$ Hz, 1 H) 6,82 (s ancho, 1 H) 6,84 (dd, $J = 9,14, 2,93$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J = 5,36$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,30 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,39 (s ancho, 1 H) 7,46 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,31 (d, $J = 5,36$ Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H); EM (ESI): 506 [M+H] $^+$

5 Ejemplo 8

Etapa (a). éster terc-butílico de ácido 2-(2-yodo-pirimidin-4-il)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico



A una suspensión bien agitada de éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico preparado como se ha referido en el Ejemplo 9 (180 mg, 0,43 mmoles) en dimetoxietano (10 mL) en N_2 , se le añadieron sucesivamente yoduro de cesio (170 mg, 0,65 mmoles), yodo bisublimado (83 mg, 0,33 mmoles), yoduro de cobre (37 mg, 0,20 mmoles) y nitrito de isopentilo (0,13 mL, 0,98 mmoles). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar en un baño de agua con hielo, el sólido se separó mediante filtración. El producto filtrado se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (50 mL), tiosulfato de sodio (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 1/1) proporcionó 80 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido.

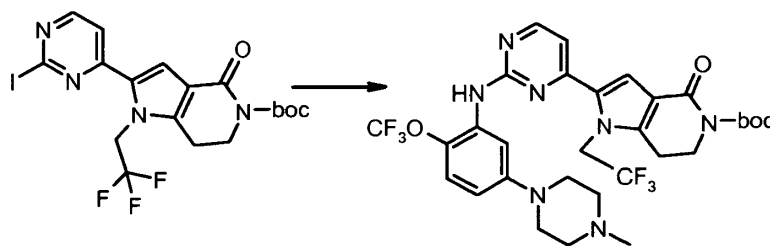
MS (ESI): 523 [M+H] $^+$.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

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

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,99 (t, $J = 6,40$ Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,99 (t, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,91 (d, $J = 5,49$ Hz, 1 H) 8,4 (d, $J = 5,49$ Hz, 1 H); EM (ESI): 455 [M+H] $^+$.

Etapa (b). éster terc-butílico de ácido 2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il}-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico



Se cargaron acetato de paladio [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (4 mg, 0,015 mmoles), (\pm)-BINAP (9 mg, 0,015 mmoles) y dimetilformamida (1 mL) en un matraz de fondo redondo lavado con un chorro de argón. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con argón. La mezcla se agitó en argón durante 30 minutos y se añadió a una mezcla de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (50 mg, 0,18 mmoles), éster terc-butílico de ácido 2-(2-yodo-pirimidin-4-il)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (80 mg, 0,15 mmoles), y carbonato de potasio (205 mg, 1,50 mmoles) en dimetilformamida (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas en argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite. El disolvente se concentró, el sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9/1) para proporcionar 25 mg (25%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (ESI): 670 [M+H] $^+$.

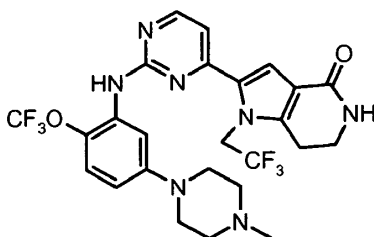
De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

éster terc-butílico de ácido 1-metil-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il}-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

MS (ESI): 602 [M+H]⁺.

5 **Etapa (d). hidrocloreto de 2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il}-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (A3C3M2)**

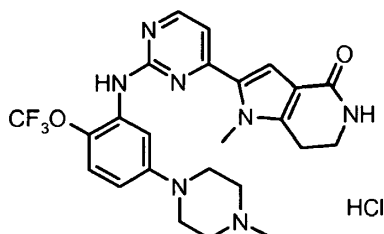
A una disolución de éster terc-butílico de ácido 2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il}-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (25 mg, 0,037 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL), se le añadió HCl 4M en dioxano (0,4 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío para producir 22 mg (98%) del compuesto del título en forma de un polvo de color beige.



15 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 - 2,86 (m, 3 H) 2,89 - 2,96 (m, 2 H) 3,03 - 3,23 (m, 4 H) 3,32 - 3,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 5,61 - 5,73 (m, 2 H) 6,91 (dd, J = 9,08, 2,74 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 2 H) 8,33 (d, J = 5,37 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 10,35 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 570 [M+H]⁺.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

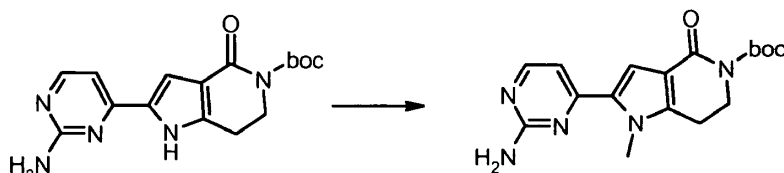
hidrocloreto de 1-metil-2-{2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]pirimidin-4-il}-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (A1C3M2)



20 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,83 (d, J = 4,76 Hz, 3 H) 2,84 - 2,88 (m, 2 H) 3,03-3,21 (m, 4 H) 3,38 - 3,52 (m, 4 H) 3,74 (s, 3 H) 3,83 (d, J = 10,85 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 5,73 Hz, 1 H) 9,20 (s ancho, 1 H) 10,51 (s ancho, 1 H); EM (ESI): 502 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 9



30 A una disolución de éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico preparado como se describe en WO2007/068728 (1 g, 3,04 mmoles) en DMF anhidra (15 mL), se le añadieron Cs₂CO₃ (1,5 g, 4,56 mmol) y yodometano (0,23 ml, 3,65 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró, el sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 8/2) para proporcionar 1,04 g (90%) en forma de un sólido.

éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,94 - 2,99 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 3,96 - 4,01 (m, 2 H) 6,58 (s ancho, 2 H) 6,91 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 8,17 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 344 $[M+H]^+$.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando la sustancia de partida adecuada, se preparó el siguiente compuesto

- 5 **éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(2-fluoro-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro -pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico**

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,93 - 3,01 (m, 2 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 4,66 - 4,91 (m, 4 H) 6,59 (s, 2 H) 6,97 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 8,16 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 376 $[M+H]^+$.

- 10 **éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico**

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 3,03 (t, $J = 6,34$ Hz, 2 H) 4,00 (t, $J = 6,34$ Hz, 2 H) 5,80-5,97 (m, 2H) 6,71 (s, 2 H) 6,97 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 8,19 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 412 $[M+H]^+$.

éster terc-butílico de ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

- 15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,95 - 3,00 (m, 2 H) 3,55 - 3,60 (m, 2 H) 3,72 (t, $J = 5,80$ Hz, 2 H) 4,68 (t, $J = 5,80$ Hz, 2 H) 4,75 (s ancho, 1 H) 6,80 (s ancho, 2 H) 7,02 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 8,17 (d, $J = 5,24$ Hz, 1 H); EM (ESI): 374 $[M+H]^+$.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Nerviano Medical Sciences s.r.l.

<120> Derivados de pirrolo-pirimidina sustituidos, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de quinasas

5 <130> NMS-028

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 82

10 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador directo

<400> 1

ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggcctt attcgaaaac ctgtattttc agggccctag 60

15 tgctgcagtg actgcagggga ag 82

<210> 2

<211> 60

<212> ADN

<213> Artificial

20 <220>

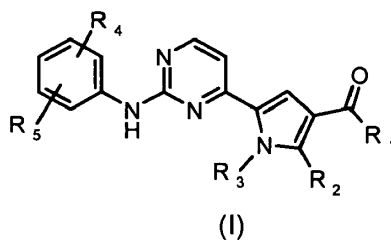
<223> CEBADOR INVERSO

<400> 2

60 ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt tcactatta ttgaggactg tgaggggctt

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

5 **R₁** es -OR' o NR'R", donde R' y R" son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo;

R₂ es hidrógeno, o

10 **R₁** y **R₂** tomados juntos son una cadena de -NH-CH₂-CH₂- y forman una lactama de 6 miembros fusionada con el anillo de pirrol;

R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido opcionalmente;

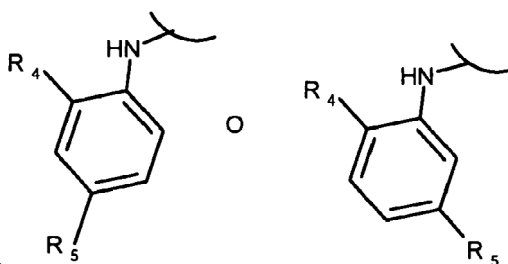
R₄ y **R₅** son, cada uno independientemente halógeno, un grupo -O-R₃, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alcoxi polifluorado y heterociclilo, donde R₃ se define como antes;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

R₁ es -OH o -NR'R", donde R' y R" se definen como en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde la posición de los sustituyentes R₄ y R₅ son las referidas más abajo:



20 donde R₄ y R₅ son, cada uno independientemente halógeno, un grupo -O-R₃, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alcoxi polifluorado y heterociclilo, donde R₃ se define como en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R₁ y **R₂** tomados juntos son una cadena de -NH-CH₂-CH₂- y forman una lactama de 6 miembros fusionada con el anillo de pirrol, y R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1.

25 5. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

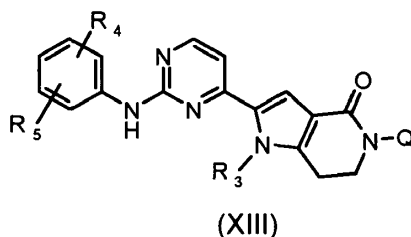
éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C1M1);

ácido 5-[2-(5-bromo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C1M1);

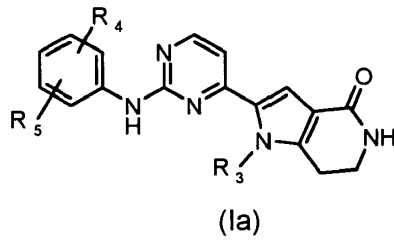
30 amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C1M1);

- amiduro de ácido 1-metil-5-[2-(5-piperazin-1-il-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C2M1);
- éster etílico de ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B1C₃M1);
- 5 ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B2C3M1);
- amiduro de ácido 1-metil-5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (A1B3C3M1);
- 10 éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B1C1M1);
- éster etílico de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B1C1M1);
- amiduro de ácido 5-[2-(S-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A2B3C1M1);
- 15 éster etílico de ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B1C3M1);
- ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B2C3M1);
- 20 amiduro de ácido 5-[2-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B3C₁M1);
- amiduro de ácido 5-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (A3B3C3M1);
- 1-metil-2-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (A1C3M2),
- 25 2-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (A3C3M2), y
- 1-(2-hidroxi-etil)-2-[2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]-pirimidin-4-il]-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (A5C3M2).
6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por que el procedimiento comprende:
- 30

d) desproteger un compuesto de fórmula (XIII):



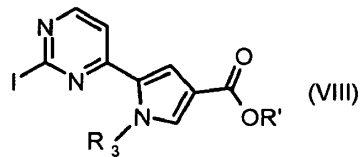
donde R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1 y Q es un grupo amino protector adecuado tal como *t*-butoxicarbonilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia):



donde R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1;

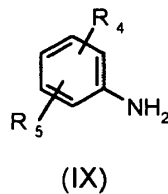
o

d') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



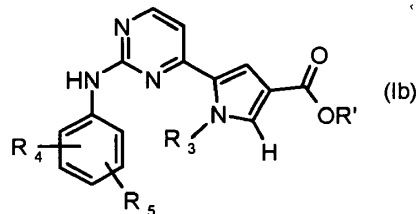
5

donde R' se define como en la reivindicación 1 excepto hidrógeno y R₃ se define como en la reivindicación 1, con una arilamina sustituida opcionalmente de fórmula (IX):



donde R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib):

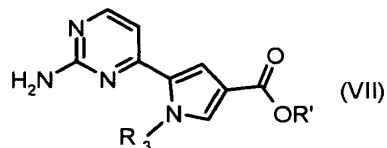
10



donde R' se define como en la reivindicación 1 excepto hidrógeno y R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1;

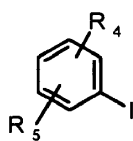
o

d'') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



donde R' se define como en la reivindicación 1 excepto hidrógeno y R₃ se define como en la reivindicación 1, con un derivado de yodofenilo sustituido opcionalmente de fórmula (XVII):

15



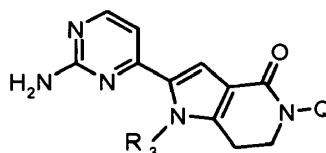
(XVII)

donde R_4 y R_5 se definen como en la reivindicación 1, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente;

5 separar opcionalmente el compuesto resultante en los isómeros individuales, convertir el compuesto en un compuesto de fórmula (I) diferente y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

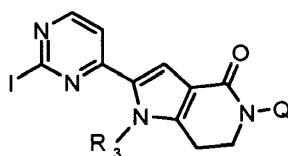
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido en la reivindicación 6, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

10 donde R_3 se define como en la reivindicación 1, con nitrito de isoamilo en presencia de una fuente de yoduro p. ej. yoduro de cobre, yoduro de cesio, yodo o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XV):



(XV)

donde R_3 se define como en la reivindicación 1 y Q se define como en la reivindicación 6;

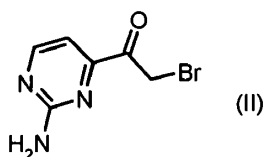
15 b) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XV) con una arilamina sustituida opcionalmente de fórmula (IX) como se ha definido en la reivindicación 6, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido en la reivindicación 6;

o

20 c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente, con un derivado de yodofenilo sustituido opcionalmente de fórmula (XVII) como se ha definido en la reivindicación 6, en condiciones reductoras, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido en la reivindicación 6.

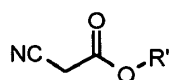
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) como se ha definido en la reivindicación 6, se preparan de acuerdo con las siguientes etapas:

25 e) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II):



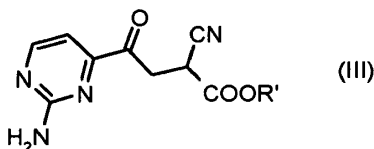
(II)

con un compuesto de fórmula (X):



(X)

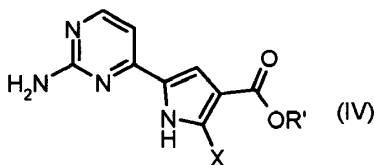
donde R' se define como antes excepto hidrógeno, en presencia de sodio metálico, para proporcionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

5 donde R' se define como antes excepto hidrógeno;

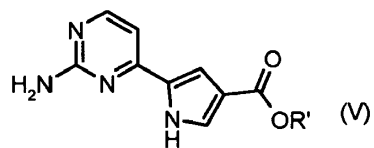
f) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III) con ácido clorhídrico o bromhídrico, para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R' se define como antes excepto hidrógeno y X es cloro o bromo;

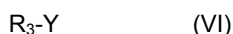
10 g) reduciendo el compuesto resultante de fórmula (IV), para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

donde R' se define como antes excepto hidrógeno;

h) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



15 donde R₃ se define como en la reivindicación 1 e Y es halógeno o un grupo eliminable adecuado tal como toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido en la reivindicación 6;

20 i) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (VII) con nitrito de isoamilo en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro de cobre (I), yoduro de cesio, yodo o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido en la reivindicación 6.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente, se lleva a cabo de una de las siguientes maneras:

25 I) convirtiendo un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido en la reivindicación 6, en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -OH o la sal correspondiente a través de hidrólisis ácida o alcalina;

II) convirtiendo un compuesto de fórmula (Ib) como se ha definido anteriormente, en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -NR'R'' mediante tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (XII), como se ha definido anteriormente, en un tubo sellado;

30 III) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es -OH o la sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es un grupo -NR'R'', a través de reacción con una amina de fórmula

R'R"-NH (XII), donde R' y R" se definen como en la reivindicación 1, en condiciones alcalinas y en presencia de un agente condensante adecuado;

5 IV) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es -NR'R" y R₅ es bromo, en un compuesto de fórmula (I) donde R₁ se define como antes y R₅ es heterociclilo, donde R₃ se define como antes, en condiciones reductoras, mediante tratamiento con una amina de fórmula R'''R''-NH (XI) donde R''' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo, o R''' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

10 V) convirtiendo un compuesto de fórmula (Ia) donde R₅ es bromo, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R₅ es heterociclilo, donde R₃ se define como antes, mediante tratamiento con una amina de fórmula R'''R''-NH (XI) como se ha definido anteriormente, en condiciones reductoras.

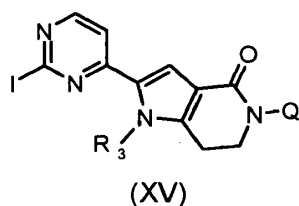
15 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la reivindicación 1, o sus composiciones farmacéuticas como se ha definido en la reivindicación 10 y uno o más agentes quimioterapéuticos, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o sucesivo en la terapia anticancerosa.

20 12. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

13. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la reivindicación 1, para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.

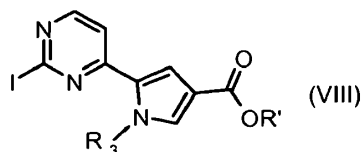
14. Un intermedio de fórmula (XV):



25

donde R₃ se define como en la reivindicación 1 y Q se define como en la reivindicación 6.

15. Un intermedio de fórmula (VIII):



donde R' se define como en la reivindicación 1 excepto hidrógeno y R₃ se define como en la reivindicación 1.