

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 783**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06794902 .4**
96 Fecha de presentación: **26.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1945631**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Derivados de 4-(3-aminopirazol)pirimidina para su uso como agentes inhibidores de las tirosina cinasas en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:
28.10.2005 US 731299 P
24.05.2006 US 803061 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
FENG, XIAOMEI;
GUAN, HUIPING;
KAN, YING;
IOANNIDIS, STEPHANOS;
PENG, BO;
SU, MEI;
WANG, BIN;
WANG, TAO y
ZHANG, HAI-JUN

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

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 2 391 783 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(3-aminopirazol)pirimidina para su uso como agentes inhibidores de las tirosina cinasas en el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

- 5 El presente invento se refiere a nuevos derivados de pirazol, a sus composiciones farmacéuticas y al uso de estos derivados de pirazol en la producción de medicamentos destinados a su uso en el tratamiento y la prevención de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 Las tirosina cinasas con función receptora (RTK's) son una subfamilia de proteína cinasas que desempeñan un cometido crítico en la señalización de células y que están implicadas en una diversidad de procesos relacionados con cánceres incluyendo la proliferación celular, la supervivencia celular, la angiogénesis y las metástasis. Actualmente se han identificado hasta 100 diferentes RTK's incluyendo las cinasas relacionadas con tropomiosina (Trk's).

15 Las Trk's son unas receptoras con alta afinidad que son activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles denominados neurotrofinas (NT). La familia de receptoras Trk tiene tres miembros - TrkA, TrkB y TrkC -. Entre las NT's se encuentran (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa a la TrkA, (ii) el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y las NT-4/5 que activan a la TrkB y (iii) la NT3 que activa a la TrkC. Cada receptora de Trk contiene un dominio extra-celular (de fijación a ligandos), una región transmembranal y un dominio intra-celular (que incluye un dominio de cinasa). Después de una fijación del ligando, la cinasa cataliza la auto-fosforilación y
20 dispara las rutas de transducción de señales corriente abajo.

Las Trk's son expresadas ampliamente en un tejido neuronal durante su desarrollo en donde las Trk's son críticas para el mantenimiento y la supervivencia de estas células. Un cometido post-embriionario para el eje (o la ruta) de Trk/neurotrofina, sin embargo, sigue estando controvertido. Hay informes que muestran que las Trk's desempeñan un importante cometido tanto en el desarrollo como en la función del sistema nervioso (Patappoutian, A. y colaboradores Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).
25

En la última década se ha publicado un número considerable de documentos bibliográficos que vinculan una señalización de las Trk's con un cáncer. Por ejemplo mientras que las Trk's son expresadas en bajos niveles fuera del sistema nervioso en un adulto, la expresión de las Trk's es aumentada en cánceres de próstata en el estado tardío. Tanto un tejido de próstata normal como los tumores de próstata dependientes de andrógenos expresan
30 bajos niveles de Trk A y niveles indetectables de Trk B y C. Sin embargo, todas las isoformas de receptores de Trk así como sus ligandos relacionados son reguladas/os en sentido ascendente en un cáncer de próstata independiente de andrógenos, en el estadio tardío. Hay una evidencia adicional de que estas células de cáncer de próstata en el estado tardío resultan dependientes del eje de Trk/neurotrofina para su supervivencia. Por lo tanto, los agentes inhibidores de las Trk's pueden proporcionar una clase de agentes inductores de apoptosis, específicos para un cáncer de próstata independiente de andrógenos (Weeraratna, A. T. y colaboradores The Prostate, 2000, 45, 140-148).
35

Además, una bibliografía muy reciente muestra también que la sobreexpresión, la activación, la amplificación y/o la mutación de las Trk's están asociadas con un carcinoma mamario secretor (Cancer Cell, 2002, 2, 367-376), un cáncer colorrectal (Bardelli y colaboradores Science, 2003, 300, 949-949) y con un cáncer de ovario (Davidson, B. y colaboradores Clinical Cancer Research, 2003, 9, 2248-2259).
40

Hay unos pocos informes acerca de agentes inhibidores selectivos de tirosina cinasas Trk's. Cephalon describió los CEP-751, CEP-701 (George, D. y colaboradores Cancer Research, 1999, 59, 2395-2341) y otros compuestos análogos a indolcarbazol (documento de solicitud de patente internacional WO0114380) como agentes inhibidores de las Trk's. Se mostró que los CEP-701 y CEP-751, cuando se combinaban con una ablación de andrógenos inducida por medios quirúrgicos o químicos, ofrecían una mejor eficacia en comparación con una mono-terapia a
45 solas. GlaxoSmithKline describieron ciertos compuestos de oxindol como agentes inhibidores de la Trk A en los documentos WO0220479 y WO0220513. Recientemente, Japan Tobacco informó sobre compuestos cíclicos condensados con pirazolilo como agentes inhibidores de las Trk's (documento de solicitud de patente japonesa JP2003231687A). Pfizer publicó también recientemente ciertos agentes inhibidores de la Trk A del tipo de isotiazol (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3444-3448).
50

Además de lo que antecede, Vertex Pharmaceuticals ha descrito unos compuestos de pirazol como agentes inhibidores de la GSK3, Aurora, etc. en los documentos WO0250065, WO0262789, WO03027111 y WO200437814; y AstraZeneca han informado acerca de compuestos de pirazol como agentes inhibidores contra la cinasa de

receptores de IGF-1 (WO0348133). AstraZeneca ha informado también acerca de agentes inhibidores de las Trk's en los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 2005/049033, WO 2005/103010, WO 2006/082392, WO 2006/087530 y WO 2006/087538.

5 Otro de dichos grupos es la familia de las JAK. La ruta de señalización de las JAK (cinastas asociadas a Janus)/STAT (acrónimo de Signal Transducers and Activators of Transcription = transductores de señales y activadores de la transcripción) está implicada en una diversidad de procesos hiperproliferativos y relacionados con cánceres, que incluyen la progresión de ciclos celulares, la apoptosis, la angiogénesis, la invasión, la metástasis y la evasión del sistema inmunitario (Haura y colaboradores, *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324; Verna y colaboradores, *Cancer y Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434).

10 La familia de las JAK se compone de cuatro tirosinas cinastas no receptoras Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3, que desempeñan un cometido crítico en la transducción de señales mediada por citocinas y factores de crecimiento. Una citocina y/o un factor de crecimiento que se fija a receptor(es) de superficies celulares favorecen la dimerización de los receptores y facilitan la activación de las JAK asociadas con receptores por autofosforilación. Una JAK activada fosforila al receptor, creando unos sitios de represamiento para las proteínas de señalización que contienen el
15 dominio SH2, en particular la familia de proteínas de STAT (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b y 6). Los STAT's fijados a receptores son por su parte fosforilados por las JAK's, favoreciendo su disociación desde el receptor, y una subsiguiente dimerización y translocación al núcleo. Una vez que están en el núcleo los STAT's fijan a un ADN y cooperan con otros factores de transcripción para regular la expresión de un cierto número de genes incluyendo, pero sin limitarse a, los genes que codifican agentes inhibidores de apoptosis (p.ej. Bcl-XL, Mcl-1) y agentes reguladores del ciclo celular (p.ej. las Ciclinas D1/D2, c-myc) (Haura y colaboradores *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324; Verna y colaboradores *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434).

A lo largo de la última década se ha publicado una cantidad considerable de bibliografía científica que vincula la señalización constitutiva de las JAK y/o los STAT con trastornos proliferativos y con un cáncer. La activación constitutiva de la familia de los STAT, en particular los STAT3 y STAT5, ha sido detectada en una amplia gama de
25 cánceres y trastornos hiperproliferativos (Haura y colaboradores, *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324). Además una activación aberrante de la ruta de JAK/STAT proporciona una importante impulsión proliferativa y/o anti-apoptótica corriente abajo de muchas cinastas (p.ej. Flt3, EGFR) cuya activación constitutiva ha sido implicada como impulsores claves en una diversidad de cánceres y trastornos hiperproliferativos (Tibes y colaboradores, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2550, 45, 357-384; Choudhary y colaboradores, *International Journal of Hematology* 2005, 82 (2), 93-99; Sordella y colaboradores, *Science* 2004, 305, 1163-1167). Además, un perjuicio de proteínas reguladoras negativas tales como las supresoras de proteínas de señalización de citocinas (SOCS, acrónimo de Suppressors of Cytokine Signalling), puede influir también sobre el estado de activación de la ruta de señalización de JAK/STAT en una enfermedad (JC Tan y Rabkin R, *Pediatric Nephrology* 2005, 20, 567-575).

Varias formas mutadas de la JAK2 han sido identificadas en una diversidad de configuraciones patológicas. Por
35 ejemplo, unas translocaciones que dan como resultado la fusión del dominio de la cinasa JAK2 con un dominio de oligomerización, TEL-JAK2, Bcr-JAK2 y PCM1-JAK2, han sido implicadas en la patogénesis de diversas malignidades hematológicas (SD Turner y Alesander DR, *Leukemia*, 2006, 20, 572-582). Más recientemente una mutación adquirida única que codifica una sustitución de valina por fenilalanina (V617F) en la JAK2 fue detectada en un número importante de pacientes de policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática y en una
40 menor extensión en varias otras enfermedades. La proteína JAK2 mutante es capaz de activar la señalización corriente abajo en la ausencia de una estimulación por citocinas, lo que da como resultado un crecimiento autónomo y/o una hipersensibilidad frente a citocinas, y se cree que desempeña un cometido crítico en la impulsión de estas enfermedades (MJ Percy y McMullin MF, *Hematological Oncology* 2005, 23(3-4), 91-93).

Las JAK's, (en particular la JAK3) desempeñan unos importantes cometidos biológicos en el campo de la inmunosupresión y existen informes de haber usado agentes inhibidores de las cinastas JAK's como herramientas para impedir rechazos de trasplantes de órganos (Changelian, P.S. y colaboradores, *Science*, 2003, 302, 875-878). Merck (Thompson, J. E. y colaboradores *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1219-1223) e Incyte (en el documento W02005/105814) informaron acerca de agentes inhibidores de las JAK2/3 basados en imidazoles con potencia enzimática en niveles de unos pocos nM. Recientemente, Vertex describió unos azaindoles como agentes
50 inhibidores de las JAK (WO2005/95400). AstraZeneca ha publicado unas quinolina-3-carboxamidas como agentes inhibidores de la JAK3 (WO2002/92571).

Además de lo antedicho, Vertex Pharmaceuticals han descrito compuestos de pirazol como agentes inhibidores de GSK3. Aurora, etc. en los documentos WO2002/50065, WO2002/62789, WO2003/027111 y WO2004/37814; y AstraZeneca han informado acerca de compuestos de pirazol como agentes inhibidores contra la cinasa de
55 receptores de IGF-1 - documento W02003/48133 - y contra las Trk en los documentos WO2005/049033 y WO2005/103010.

Sumario de la invención

De acuerdo con el presente invento, los solicitantes han descrito en el presente texto unos nuevos compuestos de pirazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen una actividad inhibidora de las cinasas Trk's y correspondientemente son útiles por su actividad anti-proliferativa y/o pro-apoptótica (tal como anti-cancerosa) y en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal. El invento se refiere también a unos procedimientos para la producción de dichos compuestos de pirazol, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los/las contienen y a su uso en la producción de medicamentos destinados a su uso en la producción de un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

También de acuerdo con el presente invento, los solicitantes proporcionan dichos compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de un cáncer.

Se espera que las propiedades de los compuestos reivindicados en este invento sean valiosas para el tratamiento de estados patológicos asociados con la proliferación de células, tales como cánceres (tumores sólidos y leucemia) trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamaciones agudas y crónicas, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales.

Además, se espera que los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del invento tengan valor en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados entre un fibrosarcoma congénito, un nefroma mesoblástico, un mesotelioma, una leucemia mieloblástica aguda, una leucemia linfocítica aguda, un mieloma múltiple, un melanoma, un cáncer esofágico, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama incluyendo cáncer de mama secretor, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata refractario a las hormonas, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón - un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer renal, un linfoma, un cáncer de tiroides incluyendo un cáncer de tiroides papilar, un mesotelioma y una leucemia, particularmente un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata y un cáncer de pulmón - NSCLC y SCLC -; más particularmente, un cáncer de próstata; y más particularmente todavía, un cáncer de próstata refractario a las hormonas.

De acuerdo con el presente invento, los solicitantes han descubierto además en este caso unos nuevos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen una actividad inhibidora de las cinasas JAK's y correspondientemente son útiles por su actividad anti-proliferativa y/o pro-apoptótica y en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal. El invento se refiere también a unos procedimientos para la producción de dicho compuesto, o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la producción de medicamentos destinados a su uso en la producción de un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico en animales de sangre caliente, tales como seres humanos. También de acuerdo con el presente invento, los solicitantes proporcionan dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, destinado/as a su uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, un síndrome mielodisplásico y un cáncer.

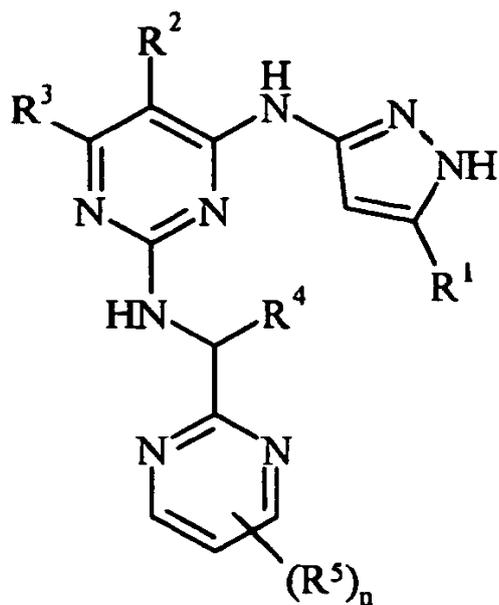
Se espera que las propiedades de los compuestos reivindicados en este invento tengan valor en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, un síndrome mielodisplásico y un cáncer por inhibición de la tirosina cinasas, particularmente de la familia de las JAK's y más particularmente la JAK2. Los métodos de tratamiento tienen como diana la actividad de las tirosina cinasas, particularmente la actividad de la familia de las JAK's y más particularmente la actividad de la JAK2, que está implicada en una diversidad de procesos relacionados con trastornos mieloproliferativos, un síndrome mielodisplásico y un cáncer. Por lo tanto, se espera que los agentes inhibidores de las tirosina cinasas, particularmente de la familia de las JAK's y más particularmente de la JAK2, sean activos contra trastornos mieloproliferativos tales como una leucemia mieloide crónica, una policitemia vera, una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide con mielofibrosis, una mielofibrosis idiopática, una leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y una enfermedad neoplásica tal como un carcinoma de las mamas, de ovario, de pulmón, de colon, de próstata o de otros tejidos, así como leucemias, mielomas y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores, y se espera también que los agentes inhibidores de la familia de las JAK's y más particularmente los agentes inhibidores de la JAK2 sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

Además, se espera que el compuesto, o sus sales farmacéuticamente aceptables, del invento tengan valor en el tratamiento o la profilaxis contra trastornos mieloproliferativos seleccionados entre una leucemia mieloide crónica, una policitemia vera, una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide con mielofibrosis, una mielofibrosis idiopática, una leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos, y cánceres seleccionados entre un cáncer esofágico, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un

5 sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón - un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia, particularmente un mieloma, una leucemia, un cáncer de ovario, un cáncer de mama y un cáncer de próstata.

Descripción detallada de la invención

Correspondientemente, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 R¹ se selecciona entre el conjunto que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, carbociclilo de 3-5 miembros y *N,N*-(alquil de C₁₋₆)₂-amino, en donde R¹ puede estar sustituido opcionalmente en un carbono con uno o más R⁶;
 R² se selecciona entre el conjunto que consiste en hidrógeno, halo, nitro y alquilo de C₁₋₆, en donde R² puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R⁸;
 R³ se selecciona entre el conjunto que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, *N*-metil-*N*-mesilamino y morfolino;
 R⁴ es alquilo de C₁₋₆;
 R⁵ es halo;
 R⁶ es halo;
 R⁸ es halo; y
 n = 1.

25 Unos significados particulares de los grupos variables contenidos en la fórmula (I) son los siguientes. Dichos significados se pueden usar, cuando sea apropiado, con una cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas aquí en lo que antecede o aquí en lo sucesivo.

R¹ se selecciona entre alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, carbociclilo de 3-5 miembros y *N,N*-(alquil de C₁₋₆)₂-amino, en donde R¹ puede estar sustituido opcionalmente en un carbono con uno o más R⁶; y en donde R⁶ es halo

R¹ es alcoxi de C₁₋₆ o carbociclilo de 3-5-miembros.

30 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ o carbociclilo de 3-5-miembros.
 R¹ es alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆.
 R¹ es carbociclilo de 3-5 miembros.
 R¹ es *N,N*-(alquil de C₁₋₆)₂-amino.

- 5
 R^1 es alquilo de C_{1-6} .
 R^1 es alquilo de C_{1-4} .
 R^1 es alcoxi de C_{1-6} .
 R^1 se selecciona entre metilo, metoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, ciclopropilo y *N,N*-dimetilamino;
 R^1 es isopropoxi o ciclopropilo.
 R^1 es metilo, metoxi, isopropoxi o ciclopropilo.
 R^1 se selecciona entre metilo, metoxi, isopropoxi, *N,N*-dimetilamino y ciclopropilo.
 R^1 es isopropoxi.
 R^1 es metilo.
10
 R^1 es etilo.
 R^1 se selecciona entre metilo, etilo, propilo y butilo.
 R^1 se selecciona entre alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} y ciclopropilo.
 R^1 es metoxi.
 R^1 es ciclopropilo.
15
 R^1 es *N,N*-dimetilamino.
 R^2 se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro y alquilo de C_{1-6} , en donde R^2 puede estar sustituido opcionalmente en un carbono con uno o más R^8 ; y en donde R^8 es halo.
 R^2 se selecciona entre hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, nitro y trifluorometilo.
 R^2 es halo.
20
 R^2 es alquilo de C_{1-6} , en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^8 , y en donde R^8 es halo.
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halo.
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y cloro.
 R^3 se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, *N*-metil-*N*-mesilamino y morfolino.
25
 R^2 es halo y R^3 es hidrógeno.
 R^2 es cloro y R^3 es hidrógeno.
 R^2 es cloro o fluoro y R^3 es hidrógeno.
 R^3 es hidrógeno.
 R^3 es halo.
30
 R^3 se selecciona entre hidrógeno, cloro, ciano, trifluorometilo, *N*-metil-*N*-mesilamino y morfolino.
 R^3 es *N*-metil-*N*-mesilamino,
 R^3 es morfolino.
 R^4 es alquilo de C_{1-6} .
 R^4 es metilo.
35
 R^5 es halo.
 R^5 es fluoro.
n es = 1.

40 Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de fórmula (I) (tal como se describe aquí anteriormente) en donde:

- 45
 R^1 es alcoxi de C_{1-6}
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halo;
 R^4 es alquilo de C_{1-6} ;
 R^5 es halo;
n es = 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de fórmula (I) (tal como se describe aquí anteriormente) en donde:

- 50
 R^1 se selecciona entre metilo, metoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, ciclopropilo y *N,N*-dimetilamino;
 R^2 se selecciona entre hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, nitro y trifluorometilo;
 R^3 se selecciona entre hidrógeno, cloro, ciano, trifluorometilo, *N*-metil-*N*-mesilamino y morfolino.
 R^4 es metilo;
 R^5 es fluoro; y
n es 1;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (tal como se describe aquí anteriormente) en donde:

R¹ se selecciona entre alcoxi de C₁₋₆, en donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R⁶;
 R² se selecciona entre hidrógeno y halo;
 R³ se selecciona entre hidrógeno y halo;
 5 R⁴ es alquilo de C₁₋₆;
 R⁵ es halo;
 R⁶ es halo;
 n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (tal como se describe aquí anteriormente) en donde:

R¹ se selecciona entre alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ y ciclopropilo;
 R² se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro y alquilo de C₁₋₆, en donde R² puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R⁸;
 15 R³ se selecciona entre hidrógeno, halo y ciano;
 R⁴ es alquilo de C₁₋₆;
 R⁵ es halo;
 R⁶ es halo;
 R⁸ es halo; y
 20 n es = 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otro aspecto del invento, unos compuestos preferidos del invento son uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto del invento, unos compuestos preferidos del invento son uno cualquiera de:

N-{5-fluoro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-*N*-metilmetanosulfonamida;
 5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;
 30 5-cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;
*N*²-(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
 5-cloro-*N*⁴-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina;
 5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;
 35 5-bromo-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;
*N*⁴-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-pirimidina-2,4-diamina;
*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-5-metil-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;
N-{5-cloro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-*N*-metilmetanosulfonamida;
 40 *N*-{5-cloro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-*N*-metilmetanosulfonamida;
*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2,4-diamina;
 5-cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;
 45 5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina; y
 5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un medicamento destinado a su uso en la inhibición de la actividad de las Trk.

55 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento o la profilaxis de un cáncer.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

5 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamaciones agudas y crónicas, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un medicamento destinado a su uso en la producción de un efecto anti-proliferativo.

15 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento destinado a su uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la producción de un medicamento destinado a su uso de la producción de un efecto pro-apoptótico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

20 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, un síndrome mielodisplásico y un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

25 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de una leucemia mieloide crónica, una policitemia vera, una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide con mielofibrosis, una mielofibrosis idiopática, una leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos, y cánceres seleccionados entre un cáncer esofágico, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón – un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia.

35 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de un cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón – un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

45 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en la inhibición de la actividad de las Trk's.

50 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento de un cáncer.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento o la profilaxis de un cáncer.

5 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamaciones agudas y crónicas, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales.

15 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con por lo menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en la producción de un efecto pro-apoptótico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

20 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, un síndrome mielodisplásico, y un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

25 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento de una leucemia mieloide crónica, una policitemia vera, una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide con mielofibrosis, una mielofibrosis idiopática, una leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados entre un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón - un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

40 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento de un mieloma, una leucemia, un cáncer de ovario, un cáncer de mama y un cáncer de próstata en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

45 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en el tratamiento de un cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón - un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

50 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada a su uso en la producción de un efecto inhibidor de las JAK en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

55 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, destinado a su uso en la inhibición de actividad de las Trk.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, destinado a su uso en el tratamiento o profilaxis de un cáncer.

5 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, destinado a su uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

10 En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, destinado a su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamaciones agudas y crónicas, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En una forma de realización adicional, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, destinado a su uso en la producción de un efecto anti-proliferativo.

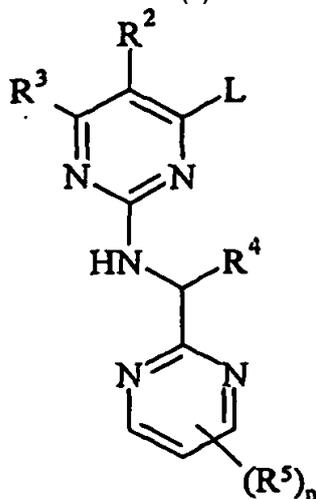
15 En una forma de realización en la que se hace referencia a una inhibición de la actividad de las Trk's, particularmente esto se refiere a la inhibición de la actividad de la Trk A.

En una forma de realización en la que se hace referencia a la inhibición de la actividad de las Trk's, particularmente esto se refiere a la inhibición de la actividad de la Trk B.

20 Cuando se hace referencia al tratamiento (o a la profilaxis) de un cáncer, particularmente esto se refiere al tratamiento (o a la profilaxis) de un nefroma mesoblástico, un mesotelioma, una leucemia mieloblástica aguda, una leucemia linfocítica aguda, un mieloma múltiple, un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, incluyendo un cáncer de mama secretor, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata que incluye un cáncer de próstata refractario a las hormonas, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón - un
25 cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer renal, un linfoma, un cáncer de tiroides incluyendo un cáncer de tiroides papilar, un mesotelioma, una leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, un melanoma, un fibrosarcoma que incluye un fibrosarcoma congénito y un osteosarcoma. Mas particularmente, esto se refiere a un cáncer de próstata. Además, más particularmente, esto se refiere a un SCLC, un NSCLC, un cáncer colorrectal, un cáncer de ovario y/o un cáncer de mama. En un aspecto adicional, esto se refiere a un cáncer de
30 próstata refractario a las hormonas.

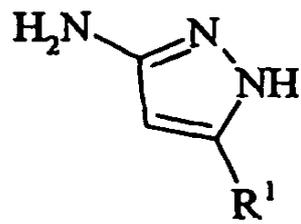
En un aspecto adicional, el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento (en donde los grupos variables, a menos que se especifique otra cosa distinta, son como se definen en la fórmula (I)) comprende:

35 *Procedimiento a)* una reacción de una pirimidina de fórmula (II):



(II)

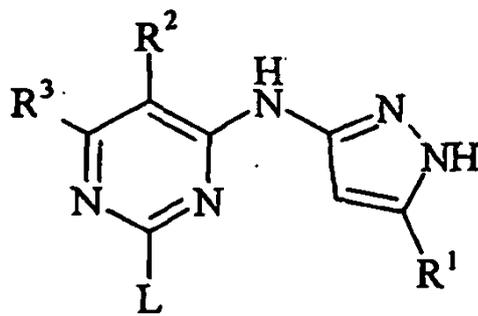
en la que L es un grupo desplazable, con una pirazol amina de fórmula (III):



(III) :

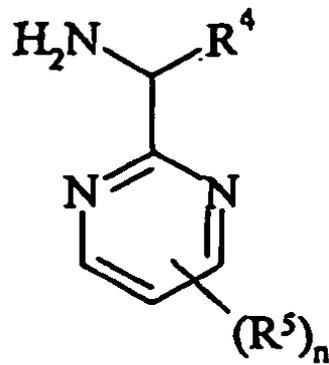
o

Procedimiento b): Hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (IV):



(IV)

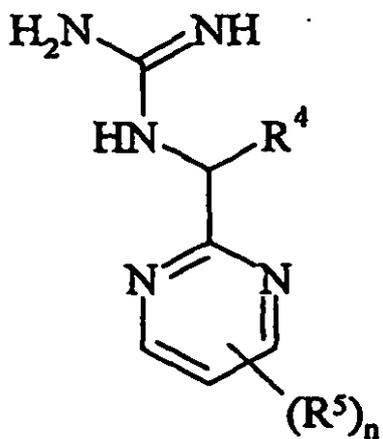
5 en la que L es un grupo desplazable; con un compuesto de fórmula (V)



(V)

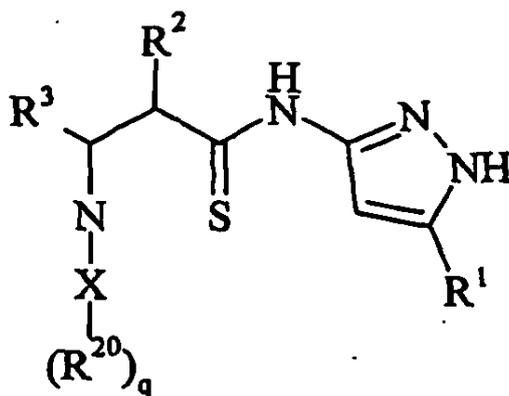
o

Procedimiento c): Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

con un compuesto de fórmula (VII):

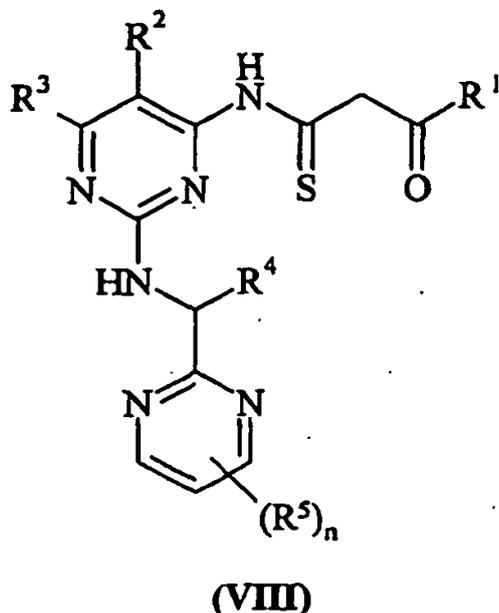


(VII)

- 5 en la que X es un átomo de oxígeno y q es 1; o X es un átomo de nitrógeno y q es 2; y en donde cada R²⁰ representa independientemente un grupo alquilo de C₁₋₆;

o

Procedimiento d): Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



con hidrazina

y después de ello, si es necesario:

- 5 i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
 ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;
 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

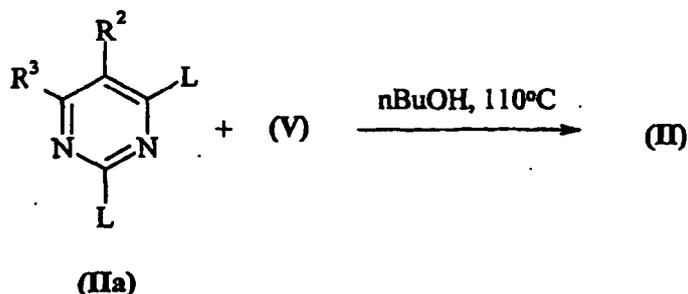
10 L es un grupo desplazable, unos significados apropiados para L son, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo, cloro, bromo, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

Unas condiciones específicas de reacción para las anteriores reacciones son las siguientes:

Procedimiento a): Las pirimidinas de fórmula (II) y la pirazol amina de fórmula (III) se pueden hacer reaccionar conjuntamente:

- 15 a) en la presencia de un disolvente apropiado, por ejemplo una cetona tal como acetona o un alcohol tal como etanol o butanol, o un hidrocarburo aromático tal como tolueno o *N*-metil pirrolid-2-ona, opcionalmente en la presencia de un ácido apropiado, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido fórmico (o un apropiado ácido de Lewis) y a una temperatura situada en el intervalo de desde 0°C hasta la de reflujo, particularmente a la temperatura de reflujo; o
- 20 b) en condiciones clásicas de Buchwald (por ejemplo véase J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 y 6066), por ejemplo en la presencia de acetato de paladio, en el seno de un apropiado disolvente, por ejemplo un disolvente aromático, tal como tolueno, benceno o xileno, con una base apropiada, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o una base orgánica tal como *t*-butóxido de potasio, en la presencia de un apropiado ligando, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura situada en el intervalo de 25 a 80°C.
- 25

Las pirimidinas de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema 1*:



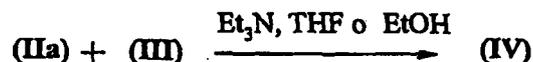
Esquema 1

en la que L es un grupo desplazable tal como se ha definido aquí anteriormente.

- 5 Las pirazol aminas de fórmula (III) y los compuestos de fórmula (IIa) son unos compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan por procedimientos clásicos conocidos en la especialidad.

Procedimiento b) los compuestos de la fórmula (IV) y de la fórmula (V) se pueden hacer reaccionar conjuntamente en las mismas condiciones que se bosquejan en el *Procedimiento a)*.

- 10 Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema 2*

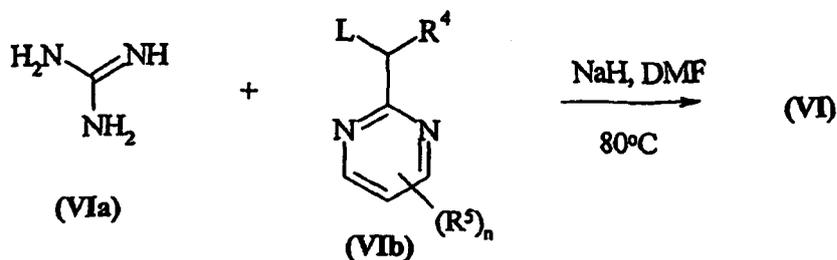


Esquema 2

Los compuestos de la fórmula (V) son unos compuestos disponibles comercialmente, o son conocidos en la bibliografía o se preparan por procedimientos clásicos conocidos en la especialidad.

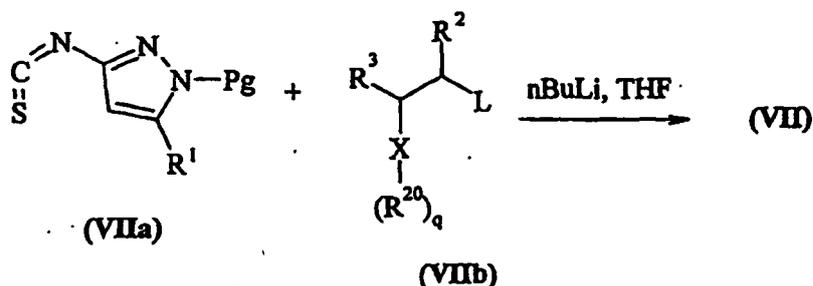
- 15 El *procedimiento c)* se puede llevar a cabo convenientemente en el seno de un apropiado disolvente tal como *N*-metil-pirrolidinona o butanol a una temperatura situada en el intervalo de 100-200°C, en particular en el intervalo de 150-170°C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de una base apropiada tal como, por ejemplo, metóxido de sodio o carbonato de potasio.

Los compuestos de la fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema 3*:



Esquema 3

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema 4*:



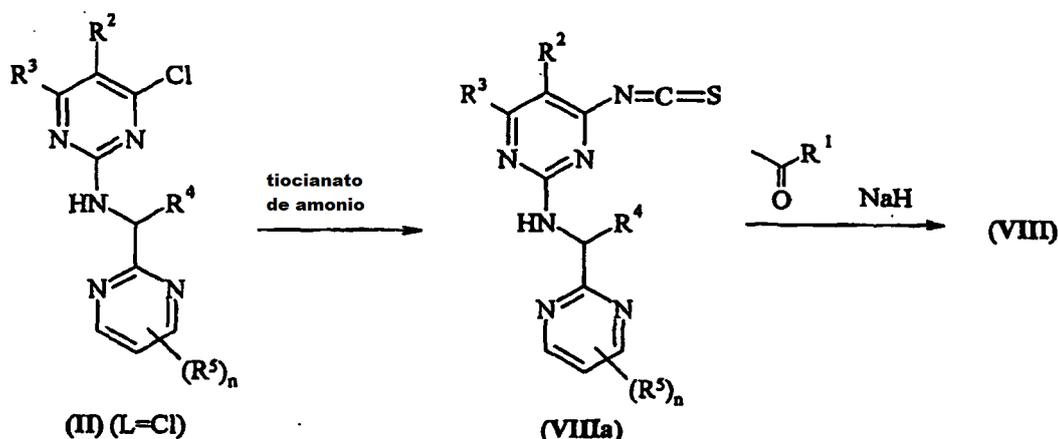
Esquema 4

5 en donde Pg es un apropiado grupo protector de nitrógeno. Unos significados apropiados para Pg se definen más adelante.

Los compuestos de las fórmulas (VIa), (VIb), (VIIa) y (VIIb) son unos compuestos disponibles comercialmente, o son conocidos en la bibliografía o se preparan mediante procedimientos clásicos conocidos en la especialidad.

10 *El procedimiento d)* se puede llevar a cabo en el seno de un apropiado disolvente, por ejemplo un alcohol tal como etanol o butanol, a una temperatura situada en el intervalo de 50-120°C, en particular en el intervalo de 70-100°C.

Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema 5*:



Esquema 5

15 Se apreciará que ciertos de los diversos sustituyentes de anillos en los compuestos del presente invento se pueden introducir por reacciones clásicas de sustitución aromática o se pueden generar por modificaciones convencionales de grupos funcionales ya sea antes que o inmediatamente a continuación de los procedimientos más arriba mencionados, y como tales se incluyen en el aspecto de procedimiento del invento. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, una introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, una reducción de sustituyentes, una alquilación de sustituyentes y una oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para dichos procedimientos se conocen bien en la especialidad química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un halogenuro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halogenuro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo de halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro para dar un grupo amino mediante por ejemplo una hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o un tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; una oxidación de alquiltio para dar alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

20

25

Se apreciará también que en algunas de las reacciones mencionadas en el presente texto pueden ser necesario o deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los casos en donde es necesaria o deseable una protección y unos métodos apropiados para efectuar la protección son conocidos para los expertos en la especialidad. Unos grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con una práctica clásica (como ilustración véase la cita de T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* [Grupos Protectores en Síntesis Orgánicas], John Wiley y Sons, 1991). Por lo tanto, si los reaccionantes incluyen unos grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones que se mencionan en el presente contexto.

Un apropiado grupo protector para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroílo puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un *t*-butoxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido apropiado tal como el ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o el ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como uno de paladio sobre carbono o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un apropiado grupo protector alternativo para un grupo amino primario, es, por ejemplo, un grupo ftaloílo, que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un apropiado grupo protector para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanóilo o un grupo aroílo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como uno de paladio sobre carbono.

Un apropiado grupo protector para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como uno de paladio sobre carbono.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente durante la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la especialidad química.

Definiciones

En esta memoria descriptiva el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada pero las referencias a cualesquiera grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente. Por ejemplo, "alquilo de C₁₋₆" y "alquilo de C₁₋₄" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como "isopropilo" son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Un convenio similar se aplica a otros radicales. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Cuando se escogen unos sustituyentes opcionales a partir de "uno o más" grupos, se ha de entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se escogen a partir de dos o más de los grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-12 átomos, de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar enlazado con carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂- puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)-, y un átomo de azufre de anillo puede ser oxidado opcionalmente para formar los S-óxidos. Ejemplos y significados apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido. Otros ejemplos y significados apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, piperazinilo y pirrolidinilo. En un aspecto del invento, un "heterociclilo" es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales por lo menos un átomo se escoge

entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar enlazado con carbono o nitrógeno, un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado adicionalmente por un grupo $-C(O)-$ y un átomo de azufre de anillo puede ser oxidado opcionalmente para formar los S-óxidos.

5 Un "heterociclilo de 3-5-miembros" es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3, 4 ó 5 átomos, de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre y oxígeno, que, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar enlazado con carbono o nitrógeno, en donde un grupo $-CH_2-$ puede opcionalmente ser reemplazado por un $-C(O)-$, y un átomo de azufre de anillo puede ser oxidado opcionalmente para formar los S-óxidos. Ejemplos y significados del término "heterociclilo de 3-5-miembros" son pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, tiazolilo y furanilo.

10 Un "carbociclilo" es un anillo de carbonos mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos; en donde un grupo $-CH_2-$ puede opcionalmente ser reemplazado por un $-C(O)-$. Particularmente el "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Unos apropiados significados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo.

15 A "carbociclilo de 3-5-miembros" es un anillo de carbonos monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3, 4 ó 5 átomos; en donde un grupo $-CH_2-$ puede opcionalmente ser reemplazado por un $-C(O)-$. Unos significados apropiados para "carbociclilo de 3-5-miembros" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo o ciclopentenilo.

20 El término " C_{m-n} " o "un grupo C_{m-n} " usado a solas o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga de m a n átomos de carbono.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a cualesquiera grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos/as y los/las que no están sustituidos/as.

25 Un ejemplo de "alcanoíloxi de C_{1-6} " es acetoxi. Ejemplos de "alcoxi de C_{1-6} -carbonilo" incluyen alcoxi de C_{1-4} -carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Ejemplos de "alcoxi de C_{1-6} " incluyen alcoxi de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-3} , metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "alcoxi de C_{1-6} -imino" incluyen alcoxi de C_{1-4} -imino, alcoxi de C_{1-3} -imino, metoxiimino, etoxiimino y propoxiimino. Ejemplos de "alcanoíl de C_{1-6} -amino" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "alquil de C_{1-6} -S(O)_a en donde a es de 0 a 2" incluyen alquil de C_{1-4} -sulfonilo, metiltio, etiltio, metilsulfínilo, etilsulfínilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "alquil de C_{1-6} -tio" incluyen metiltio y etiltio. Ejemplos de "alquil de C_{1-6} -sulfonilamino" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino. Ejemplos de "alcanoílo de C_{1-6} " incluyen alcanoílo de C_{1-4} , propionilo y acetilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C_{1-6})amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "*N,N*-(alquil de C_{1-6})₂-amino" incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de "alquenilo de C_{2-6} " son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "alquinilo de C_{2-6} " son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C_{1-6})-sulfamoilo" son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C_{1-6})₂sulfamoilo" son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C_{1-6})-carbamoilo" son *N*-(alquil de C_{1-4})-carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "*N,N*-(alquil de C_{1-6})₂-carbamoilo" son *N,N*-(alquil de C_{1-4})₂-carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C_{1-6})-*N*-(alquil de C_{1-6} -sulfonil)amino" son *N*-metil-*N*-mesilamino y *N*-etil-*N*-mesilamino. Ejemplos de (alquil de C_{1-6})₂N-S(O)₂-NH- incluyen (CH₃)₂N-S(O)₂-NH- y (CH₃)(C₂H₅)N-S(O)₂-NH-. Ejemplos de (alquil de C_{1-6})-S(O)₂-NH- incluyen (CH₃)NH-S(O)₂-NH- y (C₃H₇)NH-S(O)₂-NH-. Ejemplos de (alquil de C_{1-6})₂-N-S(O)₂-N(alquilo de C_{1-6})- incluyen (CH₃)₂N-S(O)₂-N(alquilo de C_{1-6}) y (CH₃)(C₂H₅)N-S(O)₂-N(C₂H₅)-. Ejemplos de (alquil de C_{1-6})NH-S(O)₂-N(alquilo de C_{1-6})- incluyen (CH₃)NH-S(O)₂-N(CH₃)- y (CH₃)NH-S(O)₂-N(C₂H₅)-. Ejemplos de NH₂-S(O)₂-N(alquilo de C_{1-6})- incluyen NH₂-S(O)₂-N(CH₃)- y NH₂-S(O)₂-N(C₃H₇)-. Ejemplos de (alquil de C_{1-6})₂-N-S(O)₂-N(alquilo de C_{1-6})- incluyen (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)- y (CH₃)₂N-S(O)₂-N(C₃H₇)-.

"TA" o "ta" significa la temperatura ambiente.

45 Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto del invento es, por ejemplo una sal por adición de ácido de un compuesto del invento, que es de carácter suficientemente básico, por ejemplo una sal por adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una apropiada sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto del invento, que es de carácter suficientemente ácido, es una sal de un metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalino térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica, que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

55 Deberá hacerse observar que los compuestos reivindicados en este invento son capaces de existir en diferentes estructuras de resonancia y por lo tanto que los compuestos aquí reivindicados incluyen todas las posibles estructuras de resonancia, por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I).

Ha de entenderse también que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una forma solvatada así como en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Ha de entenderse que el invento abarca todas dichas formas solvatadas.

Formulaciones

- 5 Los compuestos del presente invento pueden ser administrados por vía oral, parenteral; bucal, vaginal, rectal, por inhalación, por insuflación, o por vía sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal o intracerebroventricular y por inyección dentro de las articulaciones.

10 La dosificación dependerá de la ruta de administración, de la gravedad de la enfermedad, de la edad y del peso del paciente y de otros factores que normalmente son considerados por el médico que atiende el caso, cuando determina el régimen y el nivel de dosificación individual como el más apropiado para un paciente particular.

Una cantidad eficaz de un compuesto del presente invento para su uso en la terapia de un cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particular en un ser humano, los síntomas de cáncer, para disminuir la progresión de un cáncer, o para reducir en pacientes con síntomas de cáncer el riesgo de cambiar a un peor estado.

- 15 Para preparar unas composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de este invento, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser o bien sólidos o líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

20 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saboreantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspendedores, aglutinantes o agentes desintegrantes de tabletas; también puede ser un material encapsulador.

En polvos, el vehículo es un material sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo es mezclado con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de aglutinación en apropiadas proporciones, y luego es compactado en la forma y el tamaño que se desean.

- 25 Para preparar composiciones de supositorios, una cera con un bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y de manteca de cacao es primeramente fundida y el ingrediente activo es dispersado en ella, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida dentro de unos moldes con un tamaño conveniente y se permiten enfriar y solidificar.

30 Unos vehículos apropiados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, un azúcar, pectina, dextrina, un almidón, tragacanto una metil celulosa, una carboximetil celulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

35 Algunos de los compuestos del presente invento son capaces de formar sales con diversos ácidos y bases de carácter inorgánico y orgánico, y dichas sales están también dentro del alcance de este invento. Ejemplos de dichas sales por adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, colina, citrato, ciclohexil sulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato; picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino térreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, de *N*-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etcétera. También, unos grupos que contienen nitrógeno de carácter básico pueden ser cuaternizados con unos agentes tales como: halogenuros de alquilo inferior, tales como halogenuros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; halogenuros de cadena larga tales como halogenuros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; halogenuros de aralquilo tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables no tóxicas, aunque son útiles también otras sales, tales como para el aislamiento o la purificación del producto.

40 Las sales pueden ser formadas por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del apropiado ácido en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina en vacío o mediante secado por congelación (lío-filización) o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión sobre una apropiada resina de intercambio de iones.

Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento terapéutico (incluyendo un tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, éste es normalmente formulado de acuerdo con una práctica farmacéutica clásica con una composición farmacéutica.

5 Además de los compuestos del presente invento, la composición farmacéutica de este invento puede contener también, o se puede administrar concomitantemente (de manera simultánea o secuencial) con, uno o más agentes farmacéuticos que poseen valor para tratar una o más de las condiciones de enfermedad aquí mencionadas.

10 Se pretende que el término de "composición" incluya la formulación del componente activo o de una sal farmacéuticamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el invento puede ser formulado por medios conocidos en la especialidad en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, formulaciones para pulverización por vía nasal (espráis), supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación y, para un uso por vía parenteral (incluyendo las vías intravenosa, intramuscular o por difusión), unas soluciones acuosas u oleosas estériles o bien suspensiones o emulsiones estériles.

15 Unas composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Se pueden mencionar un agua estéril o soluciones de agua y propileno glicol de los compuestos activos como un ejemplo de preparaciones líquidas apropiados para la administración por vía parenteral. Las composiciones líquidas se pueden formular también en forma de solución en una solución acuosa de un poli(etileno glicol). Unas soluciones acuosas para administración por vía oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo apropiados colorantes, agentes saboreantes, aromatizantes, estabilizadores y agentes espesantes según se desee. Unas suspensiones acuosas para uso por vía oral se pueden producir dispersando el componente activo finamente dividido en agua, junto con un material viscoso tal como gomas y resinas sintéticas o naturales, una metil celulosa, una carboxi metil celulosa de sodio y otros agentes suspendedores conocidos en la tecnología de formulación farmacéutica.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición es diluida en unas dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase unas cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo tabletas envasadas en blister, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede también ser una cápsula, un cachet o una tableta propiamente dicha, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

30 Combinaciones

El tratamiento anticanceroso aquí definido puede ser aplicado como la única terapia o puede implicar, además del compuesto del invento, una cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede influir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales.

35 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucil, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimicóticos (por ejemplo alcaloides de vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides tales como taxol y taxotere); y agente inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecán y camptotecina); y agentes inhibidores de proteosomas (por ejemplo bortezomib [Velcade]); y el agente anegrilida [Agylin]; y el agente alfa-interferón;

40 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), reguladores en sentido descendente de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), agentes inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) y agentes inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasteride;

45 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo agentes inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastato y agentes inhibidores de la función de receptores activadores de plasminógeno del tipo de urocinasa);

50 (iv) agentes inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo dichos agentes inhibidores incluyen anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), agentes inhibidores de farnesil transferasa, agentes inhibidores de tirosina cinasas y agentes inhibidores de serina/treonina cinasas, por ejemplo agentes inhibidores de la familia de factores de crecimiento

epidérmicos (por ejemplo agentes inhibidores de tirosina cinasas de la familia de EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo agentes inhibidores de la familia de los factores de crecimiento derivados de plaquetas y por ejemplo agentes inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, por ejemplo agentes inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y por ejemplo agentes inhibidores de la cinasa proteína cinasa activada por mitógenos (MEK1/2) y por ejemplo agentes inhibidores de la proteína cinasa B (PKB/Akt), por ejemplo agentes inhibidores de la familia de las tirosina cinasas Src y/o de la familia de tirosina cinasas de Abelson (Abl) tales como AZD0530 y dasatinib (BMS-354825) y mesilato de imatinib (Gleevec); y cualesquiera agentes que modifiquen la señalización de los STAT;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos de un factor de crecimiento endotelial, vascular (por ejemplo el anticuerpo de factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin], compuestos tales como los que se describen en los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo linomide, agentes inhibidores de la función de $\alpha\beta 3$ integrina y angiostatina);

(vi) agentes que causan daños vasculares tales como Combretastatin A4 y compuestos que se describen en los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a los objetivos más arriba enumerados, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo unos enfoques para reemplazar genes aberrantes tales los p53 aberrantes o un BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia con fármacos enzimáticos dirigidos a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia de los pacientes a una quimioterapia o radioterapia tal como una terapia génica de resistencia a fármacos múltiples;

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de los pacientes, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos; enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan linajes de células tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos y enfoques que usan los fármacos inmunomoduladores talidomida y lenalidomida [Revlimid]; y

(x) otros regímenes de tratamiento que incluyen: dexametasona, agentes inhibidores de proteasomas (incluyendo el bortezomib), isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), talidomida, revemid, Rituxamab, ALIMTA, los agentes inhibidores de la cinasa de Cepharon CEP-701 y CEP-2563, anticuerpos monoclonales anti-Trk o anti-NGF, una terapia por radiaciones dirigidas a una diana con 131I-metayodobencilguanidina (131I-MIBG), una terapia con anticuerpos monoclonales anti-G(D2) con o sin un factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) a continuación de una quimioterapia.

Dicho tratamiento conjunto puede ser conseguido por vía de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos combinados emplean los compuestos de este invento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del intervalo de dosificaciones que se ha descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

Síntesis

Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento se pueden preparar por un cierto número de vías bien conocidas para un experto en la especialidad de síntesis orgánicas. Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento se pueden sintetizar usando los métodos descritos seguidamente, junto con métodos de síntesis conocidos en la tecnología de la química orgánica sintética, o variaciones en ellos tal como se aprecia por los expertos en la especialidad. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos seguidamente. Todas las referencias aquí citadas se incorporan por la presente en su totalidad por referencia.

Los nuevos compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de este invento se pueden preparar usando las reacciones y técnicas aquí descritas. Las reacciones se realizan en unos disolventes apropiados para los reaccionantes y materiales empleados y son apropiadas para las transformaciones que se efectúan. También, en la descripción de los métodos de síntesis descritos seguidamente, ha de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procesos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones normales para esa reacción, que deberán ser reconocidos con facilidad por un experto en la especialidad. Se entiende por un experto en la especialidad de síntesis orgánicas que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe de ser compatible con los reaccionantes y las reacciones propuestas. Dichas restricciones para los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, resultarán

evidentes con facilidad para un experto en la especialidad y entonces se deberán escoger unos métodos alternativos.

Ejemplos

5 El invento será descrito ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que, a menos que se señale otra cosa distinta:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevan a cabo a la temperatura de la habitación o a la temperatura ambiente, es decir en un intervalo de 18-25 °C;

10 (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación de un disolvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (4.5 - 30 mm de Hg) con una temperatura del baño hasta de 60 °C;

(iii) el concepto de cromatografía significa cromatografía de evaporación súbita sobre gel de sílice; la cromatografía de capa fina (TLC, acrónimo de thin layer chromatography) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice;

15 (iv) en general, el curso de las reacciones fue vigilado por una TLC o una cromatografía de fase líquida/espectroscopia de masas (LC/MS, acrónimo de liquid chromatography/mass spectroscopy = CL/EM) y los tiempos de reacción se dan solamente para ilustración;

(v) los productos finales tienen unos satisfactorios datos de espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) y/o datos de espectros de masas;

(vi) los rendimientos se dan solamente para ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener por desarrollo diligente del proceso; las preparaciones se repitieron si se requería más cantidad de material;

20 (vii) cuando se dan, los datos de RMN están en la forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno, determinados a 300 MHz en DMSO-d₆ a menos que se señale otra cosa distinta;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales;

(ix) la relación de disolventes se dio en términos de volumen : volumen (v/v);

25 (x) se han usado las siguientes abreviaturas:

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
THF	tetrahidrofurano;
DCM	diclorometano;
DMAP	4-dimetilaminopiridina;
30 DMSO	dimetilsulfóxido;
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina; y
EtOAc	acetato de etilo;

(xi) una ISCO Combiflash se refiere a una cromatografía de evaporación súbita sobre gel de sílice usando el sistema de separación Isco Combiflash®: columna de evaporación súbita en fase normal RediSep, caudal, 30-40 ml/min.

35 Ejemplo 1

5-Cloro-N⁴-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

40 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 1, 0,25 g, 1,77 mmol), 2,5-dicloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 2, 0,50 g, 1,77 mmol) y DIPEA (0,30 g, 2,34 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (2 ml) y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice dos veces (por medio de una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y DCM) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (0,19 g, 27 %). CL-EM, 393 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,50 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).

45 (CL-EM = Cromatografía de fase líquida – Espectrometría de masas, RMN = Resonancia magnética nuclear)

residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (20-60 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título como un material sólido (118 mg, 60 %). RMN: 11,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 1,48 (m, 3H), 1,26 (m, 6H); m/z 437,

5 Ejemplo 7

5-Cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

La 2,5-dicloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 14, 0,25 mmol, 64 mg) y el hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 0,25 mmol, 44,4 mg) se disolvieron en n-BuOH (0,8 ml) y se añadió DIPEA (0,13 ml). La tanda de reacción se agitó luego a 110 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el material remanente se separó entre EtOAc y agua, el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó. La evaporación del disolvente dio un aceite de color pardo (59 mg). La purificación por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) proporcionó el compuesto del título como un material sólido de color blanco (14,3 mg). RMN: 9,64 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,99 -5,15 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,43 (d, 3H); m/z 366,

15 Ejemplo 8

5-Cloro-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 93 mg), de 2,5-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 15, 135 mg) y de DIPEA (0,26 ml) en n-BuOH (2,5 ml) se cargó en un recipiente de reacción de microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (435 mg). RMN: 10,64 (s, 1H), 8,91 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 1,83 -1,97 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 0,93 -1,09 (m, 2H), 0,63 -0,77 (m, 2H). m/z 413,

25 Ejemplo 9

N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 93 mg), de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (Método 16, 127 mg) y de DIPEA (0,22 ml) en n-BuOH (2,5 ml) se cargó en un recipiente de reacción de microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (435 mg). RMN 11,28 (s, 1H), 8,92 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,92 -5,54 (m, 1H), 1,82 -1,98 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 0,94 -1,06 (m, 2H), 0,64 -0,80 (m, 2H). m/z 395,

35 Ejemplo 10

N-[5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilamino]-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida

A una solución de N-[2,5-dicloro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida (Método 18, 191 mg, 0,5 mmol) en n-BuOH (2 ml) se le añadieron el hidrocloreto de S-1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilamina (Método 7, 172 mg, 1,2 mmol) y la etil-diisopropil-amina (157 mg). La mezcla se calentó a 180 °C en microondas durante 2 horas. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó luego con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (75 %) como eluyente. Se obtuvo un material sólido incoloro (134 mg), con un rendimiento de 56 %. RMN (CDCl₃) 8,64 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,74 (s, 0,6H), 5,42 (s, 0,9H), 5,25 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,40 (m, 6H). EM (ES-) m/z 498,19, 500,14 [M].

50 Ejemplo 11

N-[5-Fluoro-2-[(1S)-1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilamino]-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida

A una solución de N-[2-cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida (Método 20, 210 mg, 0,5 mmol) en n-BuOH (2 ml) se le añadieron el hidrocloreto de S-1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilamina (Método 7, 197 mg, 1,1 mmol) y la etil-diisopropil-amina (142 mg). La mezcla se calentó a 180 °C en microondas durante 2 horas. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó luego con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de

resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (75 %) como eluyente. Se obtuvo un material sólido incoloro (147 mg), con un rendimiento de 55 %. RMN (CDCl₃) 8,62 (m, 2H), 7,57 (s, 0,8H), 5,38 (s, 0,8H), 5,18 (m, 1H), 4,81 (s, 0,9H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (m, 6H). EM (ES+) m/z 484,32 [MH⁺]. EM (ES-) m/z 482,18 [M].

5

Ejemplo 126-Cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

10 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 9, el compuesto del título se sintetizó a partir de la 2,6-dicloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 17) y del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7). m/z 348,

Ejemplo 13N²-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

15 Una mezcla de 6-cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N²-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 12), de morfolina (0,09 ml) y de DIPEA (0,13 ml) en n-BuOH (2,5 ml) se calentó a 110 °C durante 48 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (5-35 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (99 mg). ¹H RMN 11,19 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,74-9,03 (m, 3H), 5,81-5,83 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,98 - 5,24 (m, 2H), 3,58-4,12 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,54 (d, 3H), m/z 4,36.

Ejemplo 14N²-[f(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-5-metil-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

20 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 111 mg, 0,63 mmol), 2-cloro-5-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 22, 0,50 g, 1,77 mmol) y DIPEA (0,225 ml, 1,26 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (2,1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (5-95 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (75 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,79 - 5,44 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,57 (d, 3 H); m/z 330,

Ejemplo 15N⁴-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

35 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 111 mg, 0,63 mmol), 2-cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (Método 23, 0,50 g, 1,77 mmol), y DIPEA (0,225 ml, 1,26 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (2,1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (5-95 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (50 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,43 (d, 3 H); m/z 383,

Ejemplo 165-Cloro-N²-[(1R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

45 Una mezcla del hidrocloreto de rac-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 1, 100 mg), de 2,5-dicloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 9, 200 mg) y de DIPEA (0,150 ml) en n-BuOH (2,5 ml) se cargó en un recipiente de reacción de microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar la 5-cloro-N²-[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina como un material sólido (55 mg). El compuesto del título se obtuvo después de una purificación quiral usando unas condiciones de SFC (Chiralpak AD-H, 20 % de i-PrOH/80 % de CO₂/0,1 % de dimetiletilamina). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,92 - 5,29 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H); m/z 350,

50

Ejemplo de referencia 17N-{5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N', N'-trimetil-sulfamida

5 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N-{2,5-dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida (Método 24, 83,9 mg, 0,221 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 78,4 mg, 0,443 mmol) y DIPEA (0,120 ml, 0,682 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexano) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (95,8 mg, 89,6 %). CL-EM, 485 (M+1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 80 °C) δ 11,48-12,40 (ancho, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,85-8,66 (ancho, 1H), 6,98-7,61 (ancho, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 1815 N-{5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N', N'-trimetilsulfamida

Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N-{2,5-dicloro-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida (Método 29, 44,1 mg, 0,112 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 39,5 mg, 0,223 mmol) y DIPEA (0,062 ml, 0,352 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexano) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (48,6 mg, 87 %). CL-EM, 501 (M+1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,01 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 1,59 (d, 3H).

Ejemplo 19N-{5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida

30 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N-{2,5-dicloro-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida (Método 25, 63,8 mg, 0,174 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 61,7 mg, 0,348 mmol) y DIPEA (0,122 ml, 0,693 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexano) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (63,1 mg, 77 %). CL-EM: 472 (M+1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,07-5,10 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 1,54 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 2040 N-{2-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida

Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N-{2-cloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida (Método 30, 51,9 mg, 0,150 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 53,3 mg, 0,301 mmol) y DIPEA (0,079 ml, 0,449 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (47,4 mg, 70 %). CL-EM, 451 (M+1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 80 °C) δ 11,61 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (s,2H), 5,84-6,89 (m, 3H), 5,17-5,23 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,18(s, 3H), 1,54 (d, 3H).

50 **Ejemplo 21**N-{5-Fluoro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida

55 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N-{2-cloro-5-fluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida (Método 32, 111 mg, 0,332 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Método 7, 143 mg, 0,668 mmol) y DIPEA (0,250 ml, 1,44 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (1 ml), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de

reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-5 % de MeOH en DCM con 1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (90 mg, 62 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 80 °C) δ 11,51 (ancho, 1H), 10,00 (ancho, 1H), 8,79 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,53 (d, 3H); m/z 441,

5

Ejemplo 22N⁴-[5-(Dimetilamino-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N³-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-N⁵,N⁵-dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina (Método 35, 50 mg, 0,2 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 50 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) en n-BuOH (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-5 % de metanol en cloruro de metileno con 1 % de NH₄OH para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (49 mg, 67 %). ¹H RMN (CD₃OD-d₆, 400 MHz) δ 8,77 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 5,32 (ancho, 1H), 3,92 (q, 1H), 3,13 (s, 6H), 1,71 (d, 3H); m/z 362

15

Ejemplo 235-Cloro-N⁴-[5-(dimetilamino)-1H-pirazol-3-il]-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

Un recipiente de reacción de microondas se cargó con N³-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-N⁵,N⁵-dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina (Método 36, 50 mg, 0,2 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 50 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) en n-BuOH (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-5 % de metanol en DCM con 1 % de NH₄OH para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco. ¹H RMN (CD₃OD-d₆, 400 MHz) δ 8,77 (s, 2H), 8,26 (ancho, 1H), 5,35 (ancho, 1H), 3,49 (q, 1H), 3,11 (s, 6H), 1,72 (d, 3H); m/z 378,

25

Ejemplo 245-Nitro-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

Un matraz de fondo redondo con una capacidad de 20 ml se cargó con el hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 0,25 g, 1,77 mmol), 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (Método 37, 0,3 g, 1,0 mmol), y DIPEA (0,30 g, 2,34 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (5 ml), y el matraz se calentó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (5 ml X 3) y la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por medio de una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (0,3 g, 75 %). CL-EM, 386 (M+1). ¹H RMN (DMSO d₆) δ 12,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 5,2 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (d, 3H), 1,0 (m, 2H), 0,8 (m, 2H).

35

Ejemplo 255-Bromo-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

A un vial de microondas se le añadieron el hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 369 mg, 2,08 mmol), la 5-bromo-2-cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 38, 500 mg, 1,73 mmol) y la DIPEA (468 mg, 3,8 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (5 ml), y el vial se calentó en un horno de microondas a 165 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se separó por medio de una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (320 mg, 47 %). CL-EM, 393 (M+1). ¹H RMN δ 12,02 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,48 (s, 0,55 H), 5,90 (s, 0,41 H), 5,09 (s, 1 H), 2,19 (m, 3 H), 1,49 (m, 3 H).

45

Ejemplo 265-Bromo-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

A un vial de microondas se le añadieron el hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 155 mg, 0,77 mmol), la 5-bromo-2-cloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 39, 180 mg, 0,59 mmol) y la DIPEA (181 mg, 1,48 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (2,5 ml), y el vial se calentó en un horno de microondas a 165 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se separó por medio de una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (80 mg, 33 %). CL-EM, 409 (M+1). ¹H RMN δ 12,03 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,97 - 8,12 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 3,75 (m, 3 H), 1,49 (m, 3 H).

50

Ejemplo 275-Cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-il]pirimidina-2,4-diamina

A un vial de microondas se le añadieron el hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 81 mg, 0,46 mmol), la 2,5-dicloro-N-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-amina (Método 40, 100 mg, 0,31 mmol), y la DIPEA (110 mg, 0,9 mmol). Se añadió n-BuOH anhidro (2,5 ml), y el vial se calentó en un horno de microondas a 165 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se separó por medio de una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (80 mg, 62 %). CL-EM, 433 (M+1). ¹H RMN δ 12,19 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 7,92 - 8,10 (m, 2 H), 5,67 (s, 1 H), 5,13 (s, 1H), 4,75 (m, 2 H), 1,49 (m, 3 H).

Ejemplo 286-Cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 512 mg), de 2,6-dicloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 42, 682 mg) y de DIPEA (1,16 ml) en n-BuOH (13 ml) se calentó a 105 °C durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (500 mg). ¹H RMN δ 8,92 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H); m/z 366,

Ejemplo 29N²-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Una mezcla de 6-cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 28, 300 mg), de morfolina (0,086 ml) y de DIPEA (0,218 ml) en n-BuOH (4 ml) se calentó a 120 °C durante una noche en un tubo de microondas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (174 mg). ¹H RMN δ 11,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,80 (s, 2 H), 7,58 (s, 1H), 4,98-5,20 (m, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,53 (s ancho, 4H), 3,18 (s ancho, 4H), 1,49 (d, 3 H); m/z 416,

Ejemplo 305,6-Dicloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 500 mg), de 2,5,6-tricloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 43, 756 mg) y de DIPEA (1,14 ml) en n-BuOH (13 ml) se calentó a 105 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O 35 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (210 mg). ¹H RMN δ 9,87 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (d, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 5,06 -5,17 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H); m/z 399,

Ejemplo 315-Cloro-N²-[(1S)-1-5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-metoxi-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Una mezcla de 5,6-dicloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 30, 100 mg), de morfolina (0,026 ml) y de DIPEA (0,066 ml) en n-BuOH (2,0 ml) se cargó en un recipiente de reacción de microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 24 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson 2 %-40 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (21,8 mg). ¹H RMN δ 11,99 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,93 - 5,14 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,44 - 3,62 (m, 4 H), 3,09 - 3,27 (m, 4 H), 1,47 (d, 3 H) m/z 450,

Ejemplo 325-Fluoro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 141 mg), de 2-cloro-5-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-amina (Método 44, 313 mg) y de DIPEA (0,266 ml) en n-BuOH (5,0 ml) se cargó en un recipiente de reacción de microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 9 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se

purificó por Gilson (2-40 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (38,4 mg). ¹H RMN δ 8,84 (s, 2 H), 4,90 - 5,02 (m, 1 H), 3,38 - 3,72 (m, 8 H), 2,16 (s, 3 H), 1,44 (d, 3 H); m/z 418,

Ejemplo de referencia 33

5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidina-4-carbonitrilo

5 Una mezcla de 5,6-dicloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 30, 100 mg), de zinc (17 mg), de cianuro de zinc (31 mg), de DPPF (7 mg) y de Pd₂(dba)₃ (12 mg) en DMA (2,0 ml) se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La solución se separó entre acetato de etilo y agua. El disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (42,5 mg). ¹H RMN δ 10,20 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H),
10 8,56 (s ancho, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 5,03 -5,29 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 1,47 (d, 3 H); m/z 390,

Ejemplo de referencia 34

N²-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

15 Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 139 mg), de N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (Método 45, 265 mg) y de DIPEA (0,35 ml) en n-BuOH (5,0 ml) se calentó a 90 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (16,3 mg). ¹H RMN δ 12,11 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,86 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,13 - 5,25 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H); m/z 399,
20

Ejemplo 35

5-Fluoro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁴-(5-metoxi-1H-3-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

25 Una mezcla del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7, 232 mg), de 2-cloro-5-fluoro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-amina (Método 46, 361 mg) y DIPEA (0,46 ml) en n-BuOH (2,5 ml) se cargó en un recipiente de reacción de microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 170 °C durante 24 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (2-40 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (74,2 mg). ¹H RMN δ 10,07 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 5,48 (s, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,38-3,62 (m, 8H), 1,48 (d, 3 H); m/z 434,

Ejemplo 36

30 N-{5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida

35 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 21, el compuesto del título se preparó a partir de N-{2,5-dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida (Método 47) y del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 80 °C) δ 10,38 (ancho, 1H), 9,48 (ancho, 1H), 8,82 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,94(s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 37

40 N-{5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida

45 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 18, el compuesto del título se preparó a partir de N-{2,5-dicloro-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida (Método 49) y del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-etanamina (Método 7). CL-EM, 529 (M+1). ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 11,47 (ancho, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,0-6,40 (ancho, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).

Preparación de materiales de partida**Método 1**1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanamina

Un matraz de fondo redondo que contenía 2-(1-azidoetil)-5-fluoropirimidina (Método 3, 0,60 g, 3,59 mmol) se cargó con 10 % Pd/C (0,191 g) y se puso en vacío y se volvió a llenar con H₂ a través de un globo lleno. MeOH (10 ml) se le añadió y la mezcla se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas, que subsiguientemente se lavó bien con MeOH. Los materiales filtrados se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (0,50 g, 99 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,60 (s, 2H), 4,65 (br s 2H), 4,10 (m, 1 H), 1,20 (d, 3H).

Método 22,5-Dicloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

Una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (533 mg, 2,93 mmol), de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (413 mg, 2,93 mmol) y de trietilamina (0,49 ml) en THF (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se eliminó y el EtOAc se añadió. La solución se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (582 mg, 69 %). CL-EM, 246 (M-42); ¹H RMN -(CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).

Método 32-(1-Azidoetil)-5-fluoropirimidina

Un matraz de fondo redondo que contenía 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanol (Método 4, 0,79 g, 5,55 mmol) se cargó con trietilamina (0,67 g, 6,66 mmol) y DCM anhidro (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,70 g, 4,1 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo punto los componentes volátiles se eliminaron usando un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMF (15 ml) y se trató con aziduro de sodio (0,72 g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 60 horas. Luego se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se obtuvo, se secó (sobre Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,60 g, con un rendimiento de 65 % a través de las dos etapas). CG-EM, 167 (M), 138 (M-N₂), 125 (M-N₃); ¹H RMN -(CDCl₃) δ 8,60 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

CG-EM = cromatografía de gases – espectro de masas

Método 41-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanol

La 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanol (Método 5, 0,77 g) se disolvió en MeOH (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se le añadió NaBH₄ (0,210 g, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se repartió entre EtOAc y H₂O. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillento (0,79 g, 99 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,65 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,00 (s ancho 1H), 1,80 (d, 3H).

Método 51-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanona

Un matraz de fondo redondo que contenía 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo (Método 6, 1,50 g, 12,19 mmol) se cargó con THF anhidro (30 ml) bajo N₂. La solución se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota una solución de MeMgBr (4,90 ml de una solución 3,0 M en un éter, 14,62 mmol). Después de 2 horas a 0 °C, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una mezcla de hielo y agua y extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite (0,778 g, con un rendimiento de 46 %). CG-EM, 140 (M); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,65 (s, 2H), 2,65 (s, 2H).

Método 65-Fluoropirimidina-2-carbonitrilo

Un vial de microondas con una capacidad de 10 ml se cargó con 2-cloro-5-fluoropirimidina (2,0 g, 15,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,549 g, 0,6 mmol), DPPF (0,67 g, 1,21 mmol), cianuro de zinc (1,15 g, 9,81 mmol) y polvo fino de zinc (0,237 mg, 3,62 mmol). El matraz se puso en vacío y se volvió a llenar con N₂ y dimetilacetamida anhidra. El vial se montó sobre un reactor de microondas de Personal Chemistry y se calentó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con salmuera tres veces. La capa orgánica se obtuvo y se evaporó hasta sequedad. El residuo seco se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido cremoso (1,50 g, 80 %). CG-EM: 123 (M); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (s, 2H).

Método 7Hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina

A una solución de (S)-terc.-butil-1-(5-fluoropirimidin-2-il)carbamato de etilo (Método 10, 0,21 g, 0,87 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (1,3 ml, 5,2 mmol) en dioxano. La tanda de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (con un rendimiento cuantitativo). EM: Calculado: 141; Encontrado: [M+H]⁺ 142,

Un procedimiento alternativo durante la síntesis del hidrocloreto de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina se presenta en los Métodos 50 hasta 53,

Método 82-Cloro-5-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (612 mg, 6,0 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) se le añadieron trietilamina (1,1 ml) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 6,0 mmol) y la solución resultante se envejeció a la temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un material sólido (679 mg). m/z: 228,

Método 92,5-Dicloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (2,78 g, 27,3 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) se le añadieron trietilamina (5 ml) y 2,4,5-tricloropirimidina (5,0 g, 27,3 mmol) y la solución resultante se envejeció a la temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,1 g). m/z: 245,

Método 10(S)-terc.-Butil-1-(5-fluoropirimidin-2-il)carbamato de etilo

La (S)-N-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida (Método 11, 0,20 g, 1,09 mmol), la DMAP (0,027 g, 0,22 mmol) y el dicarbonato de di-terc.-butilo (0,60 g, 2,73 mmol) en THF (10 ml) se agitaron a 50 °C durante 40 horas. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se le añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,094 g, 2,24 mmol) y agua (10 ml). La tanda de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 9 horas. Se le añadió un éter (30 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (con una mezcla de Hex-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (0,21 g, 80 %). RMN (400 MHz) 8,84 (s, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 1,35 (s, 12H). EM: Calculado: 241; Encontrado: [M+H]⁺ 242,

Método 11(S)-N-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida

A la N-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida (Método 12, 0,10 g, 0,55 mmol) en MeOH (5 ml) bajo N₂ se le añadió (+)-1,2-bis((2S, 5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno (ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato (0,04 g, 0,0055

mmol). La solución se transfirió a un tubo bomba a alta presión y se cargó con 150 psi de H₂. La tanda de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (con EtOAc) para dar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (0,096 g, 95 %). ¹H RMN (400 MHz) 8,84 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calculado: 183; Encontrado: [M+H]⁺ 184, Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak IA; con una mezcla 95:5 de CO₂/MeOH), >99 % ee.

Método 12

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

Al 5-Fluoropirimidina-2-carbonitrilo (Método 6, 1,0 g, 8,1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de MeMgBr (3,3 ml, 9,75 mmol) en un éter gota a gota a 0 °C. Después de haber efectuado la adición, la tanda de reacción se calentó a la temperatura ambiente, se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió anhídrido de ácido acético (1,23 ml, 13,0 mmol en una sola porción. La tanda de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y 40 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). El material orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (con una mezcla de hexano-EtOAc = 2,5: 1) para dar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (0,38 g, 26 %). ¹H RMN (400 MHz) 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). EM: Calculado: 181; Encontrado: [M+H]⁺ 182,

Método 13

5-Bromo-2-cloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (11,6 g, 82,1 mmol) en THF (85 ml) se le añadieron DIPEA (16 ml) y 2,4-dicloro-5-bromopirimidina (17 g, 74,6 mmol) y la solución resultante se envejeció a 40 °C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y la cromatografía en columna dio el compuesto del título como un material sólido. m/z: 332,

Método 14

2,5-Dicloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (890 mg, 7,8 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se le añadieron trietilamina (3,3 ml, 23,6 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (1,4 g, 7,8 mmol) y la solución resultante se envejeció a la temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite que cristalizó al reposar (1,8 g). m/z: 261.

Métodos 15-17

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Método 14, usando el apropiado material de partida (MP).

Método	Compuesto	m/z	MP
15	2,5-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-amina	271	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina y 2,4,5-tricloropirimidina
16	2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina	254	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina
17	2,6-dicloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-amina	245	5-metil-1H-pirazol-3-amina y 2,4,6-tricloropirimidina

Método 18

N-[2,5-Dicloro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N-metil-N-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida (Método 19, 1,236 g, 4,3 mmol) en n-BuOH (8 ml) se le añadieron 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamina (601 mg, 4,3 mmol) y etil-diisopropil-amina (556 mg). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó luego con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (50 %) como eluyente.

Se obtuvo un material sólido incoloro (669 mg), con un rendimiento de 39 %. RMN (CDCl₃) 8,06 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H). EM (ES+) m/z 395,2, 397,1 [MH⁺]. EM (ES-) m/z 393,1, 395,0 [M].

5 Método 19

N-Metil-N-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida

Al N-metil metanosulfonato (954 mg, 8,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (367 mg, 9,2 mmol, 60 % en un aceite mineral). Esto se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente y luego se añadió a la solución de 2,4,5,6-tetracloropirimidina (1,904 g, 8,7 mol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que luego se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (25 %) como eluyente. Se obtuvo un material sólido incoloro (1,236 g), con un rendimiento de 49 %. RMN (400 MHz, CDCl₃) 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) 162,2, 161,2, 156,0, 124,7, 39,5, 37,1, EM (ES+) m/z 289,83, 291,82 [MH⁺].

15

Método 20

N-(2-Cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N-(2,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida (Método 21, 440 mg, 1,6 mmol) en n-BuOH (3 ml) se le añadieron 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamina (227 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (207 mg). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó luego con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (50 %) como eluyente. Se obtuvo un material sólido incoloro (280 mg), con un rendimiento de 46 %. 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD) 5,84 (s, 0,8H), 4,61 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,0; 6H). EM (ES+) m/z 378,86, 380,86 [MH⁺]. EM (ES-) m/z 376,88, 378,87 [M-].

25

Método 21

N-(2,6-Dicloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-N-metil-metanosulfonamida

Al N-metil metanosulfonato (546 mg, 5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (220 mg, 5,5 mmol, 60 % en un aceite mineral). Esto se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente y luego se añadió a la solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoro-pirimidina (1,007 g, 5 mol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que luego se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (25 %) como eluyente. Se obtuvo un material sólido incoloro (986 mg) con un rendimiento de 72 %. RMN (CDCl₃) 3,45 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,37 (s, 3H). EM (ES-) m/z 274,0, 276,0 [M-].

35

Método 22

2-Cloro-5-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1,25 g, 7,8 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-ilamina (756 mg, 7,8 mmol) y DIPEA (2,8 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El compuesto del título se obtuvo por filtración bajo vacío como un material sólido de color blanco (700 mg). m/z 224,

40

Método 23

2-Cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (1,27 g, 5,8 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-ilamina (568 mg, 5,8 mmol) y Et₃N (1,6 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. CL/EM mostró que se había completado la reacción. La evaporación del disolvente proporcionó un disolvente que se purificó por Gilson (5-95 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (300 mg). m/z 278,

50

Método 24N-(2,5-Dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il)-N,N',N'-trimetilsulfamida

5 A una solución de N,N,N'-trimetil-N'-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)sulfamida (Método 26, 0,505 g, 1,59 mmol) en n-BuOH (3 ml) se le añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (159 mg, 1,59 mmol, con una pureza de 97 %) y DIPEA (0,419 ml, 2,38 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. Luego la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró para eliminar el material sólido, luego se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexano) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color amarillo claro (453 mg, 75 %). CL-EM, 380 (M+1). RMN (DMSO, 400 MHz) δ 12,33 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Método 25

El siguiente compuesto se preparó por el procedimiento del Método 24, usando el apropiado material de partida (MP).

Método	Compuesto	m/z	MP	RMN
25	N-{2,5-dicloro-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida	367	5-metoxi-1H-pirazol-3-amina y N-metil N-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il) metanosulfonamida	¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 11,26 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H)

15

Método 26N,N,N-Trimetil-N-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)sulfamida

20 A una solución de NaH (343 mg, 8,58 mmol, 0 % en un aceite mineral) en DMF anhidra (2 ml), se le añadió N,N,N-trimetilsulfamida (Método 28, 492 mg, 3,56 mmol) en DMF (2 ml). Esta mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente y luego se añadió a la solución de 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina (726 mg, 3,26 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó desde 0 °C hasta la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó luego con NH₄Cl acuoso, se secó y se concentró. La cromatografía de resolución rápida se realizó con una mezcla de EtOAc/Hex (10 %) como eluyente. Se obtuvo un material sólido de color blanco (553 mg), con un rendimiento de 53 %. RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,18 (s, 3H), 2,93 (s, 6H).

25

Método 27

El siguiente compuesto se preparó por el procedimiento del Método 26, usando el apropiado material de partida (MP).

Método	Compuesto	m/z	MP	RMN
27	N-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-N,N',N'-trimetilsulfamida	367	N,N,N-trimetilsulfamida y 2,4,6-tricloropirimidina	¹ H (400 MHz, DMSO) 3,43 (s, 3H), 2,90 (s, 6H).

Método 28N,N,N'-Trimetilsulfamida

35 A una solución de cloruro de dimetilsulfamóilo (1,49 ml, 13,8 mmol) en DCM (2,0 ml) y K₂CO₃ (1,24 g, 8,9 mmol), se le añadió a 0 °C lentamente metilamina (16 ml, 32 mmol, 2 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a la temperatura ambiente durante otra 1 hora. El disolvente se eliminó en vacío, luego se añadió DCM anhidro (30ml), se filtró para eliminar el material sólido y luego se obtuvo un producto líquido de color amarillo (1,84 g, con un rendimiento de 97 %) por eliminación del disolvente. RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (s, 1H), 2,74 (s, 6H), 1,70 (s, 3H).

35

Método 29N-(2,5-Dicloro-6-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il)-N,N',N'-trimetilsulfamida

40 A una solución de N,N,N-trimetil-N'-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)sulfamida (Método 26, 318 mg, 1,0 mmol) en n-BuOH (1 ml) se le añadieron 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (102 mg) y DIPEA (0,240 ml, 1,36 mmol). La mezcla se calentó a

40

50 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. Luego la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró para eliminar el material sólido y luego se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de EtOAc y hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una película seca (123 mg, 34 %). CL-EM, 396 (M+1). RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,93 (s, 6H).

Método 30

N-{2-Cloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida

A una solución de N-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-N,N',N'-trimetilsulfamida (Método 27, 1,72 g, 6,05 mmol) en n-BuOH (6 ml) se le añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,605 g, 6,05 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 9,09 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró; el material sólido se lavó con MeOH tres veces para dar un material sólido puro de color blanco. (0,205 g, con un rendimiento de 9,7 %). CL-EM, 346 (M+1). RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 80 °C) δ 11,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,21 (s, 3H).

Método 31

N-(2,6-Dicloro-5-fluoropirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de NaH (60 % en un aceite mineral, 176 mg, 8,58 mmol) en DMF anhidra (2ml), se le añadió N-metilmetanosulfonamida (436 mg, 4,0 mmol) en DMF (2 ml). Esta mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota a la solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (804 mg, 4,0 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó desde 0 °C hasta la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en hexano con 1 % de TEA. Se obtuvo un material sólido de color blanco (700 mg), con un rendimiento de 64 %. RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Método 32

N-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N-(2,6-dicloro-5-fluoropirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida (Método 31, 914 mg, 3,35 mmol) en n-BuOH (3 ml) se le añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (351 mg, 3,62 mmol, con una pureza de 97 %) y DIPEA (1,2 ml, 6,9mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La CL/EM mostró que se había completado la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-5 % de metanol en DCM con 1 % de NH₄OH para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color amarillo claro (1,06 g, 95 %). CL-EM, 335 (M+1). RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,27 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Método 33

(2E o Z)-3-(Dimetilamino)-3-(metiltio)acrilonitrilo

El acetonitrilo (12 ml, 228 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a -78 °C, se le añadió gota a gota butil-litio (2,5 M en hexano, 92 ml, 230 mmol) a través de un embudo para adición. La tanda de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. El dimetilditiocarbamato de metilo (Método 41, 14,09 g, 104 mmol) se añadió en una sola porción como un material sólido bajo una corriente de nitrógeno. Se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 6 horas. La tanda de reacción se enfrió luego dentro de un baño de hielo. Se añadió yoduro de metilo (10 ml, 125 mmol) a la tanda de reacción a través de una jeringa. La tanda de reacción se permitió calentar a la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la tanda de reacción y la tanda de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se combinó y se concentró, El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (10,5 g, 71 %) como una mezcla de isómeros EZ en la forma de un líquido de color parduzco. RMN (isómero principal) (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,08 (s, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,39 (s, 3H).

Método 34

N⁵,N⁵-Dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina

Una mezcla de (2E o Z)-3-(dimetilamino)-3-(metiltio)acrilonitrilo (Método 33, 9,525 g, 67 mmol) y de hidrato de hidrazina (10,06 g, 201 mmol) en etanol (70 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se eliminó. El

residuo se purificó por medio de una cromatografía en una columna de gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-10 % metanol en cloruro de metileno con 1 % de NH₄OH). 5,8 g (69 %) del producto se obtuvieron como un aceite espeso de color parduzco. CL-EM, 127 (M+1). RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9,51 (ancho, 1H), 4,67 (s, 1H), 2,62 (s, 6H).

5

Método 35N³-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-N⁵,N⁵-dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina

La 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (166 mg, 1 mmol), la N⁵,N⁵-dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina (Método 34, 150 mg, 1,2 mmol) y la DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) en etanol (3 ml) se calentaron a 55 °C durante una noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (por una ISCO Combiflash con un gradiente de 0-5 % de metanol en cloruro de metileno con 1 % de NH₄OH). Se obtuvieron 100 mg de un producto como un material sólido de color blanco (40 %). EM: 257 (M+1); RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 80 °C) δ 11,60 (ancho, 1H), 10,26 (ancho, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,76 (s, 6H).

15 **Método 36**

El siguiente compuesto se preparó por el procedimiento del Método 26, usando el apropiado material de partida (MP).

Método	Compuesto	m/z	MP	RMN
36	N ³ -(2,5-dicloropirimidin-4-il)-N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina	273	N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-1H-pirazol-3,5-diamina y 2,4,5-tricloropirimidina	¹ H (DMSO, 400 MHz, 80 °C) 8,11,67 (ancho, 1H), 9,51 (ancho, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,76 (s, 6H).

Método 3720 2-Cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3,0 g, 15 mmol) y de DIPEA (2,4 g, 18,5 mmol) en n-BuOH (30 ml) se le añadió lentamente 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2,0 g, 16,2 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 5 minutos y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (3,1 g). RMN (CDCl₃) 0,80 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,70 (s ancho 1 H), 10,40 (s ancho 1 H).

25

Método 385-Bromo-2-cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (1,29 g, 5,66 mmol) en EtOH (15 ml) a la temperatura ambiente se le añadió una solución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (549 mg, 5,66 mmol) en EtOH (3 ml) y trietilamina (628 mg, 6,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró y lavó con agua y se secó para dar el producto deseado como un material sólido de color blanco (1,27 g, 78 %). RMN (CDCl₃) 2,24 (s, 3 H), 6,24 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 12,32 (s, 1 H).

30 **Método 39**35 5-Bromo-2-cloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (1,20 g, 5,26 mmol) en THF (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadieron 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (594 mg, 5,26 mmol) y trietilamina (685 mg, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado como un material sólido de color blanco. EM: 305 (M+1).

40

Método 402,5-Dicloro-N-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-amina

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (1,00 g, 5,45 mmol) en THF (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadieron 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-amina (986 mg, 5,45 mmol) y trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a 40 °C se agitó durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado como un material sólido de color blanco. EM: 328 (M+1).

Método 41

5 Dimetilditiocarbamato de metilo

La dimetilamina (2 M en THF, 60 ml, 120 mmol) se enfrió dentro de un baño de hielo. Se le añadió en porciones dióxido de carbono (6 ml, 100 mmol), seguido por la adición de NaOH (4,8 g)/H₂O (40 ml). La tanda de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 2 horas. La tanda de reacción se enfrió luego en un baño de hielo y se le añadió lentamente yoduro de metilo (7,5 ml, 120 mmol) a través de una jeringa. La tanda de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 h y a la temperatura ambiente durante una noche. Se le añadió éter dietílico (100 ml) para extraer el producto. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄. Se obtuvieron 14,32 g de un producto como un material sólido de color blanco (con un rendimiento de 100 %) por eliminación del disolvente. RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,52(s 3H), 3,35 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

15 Método 42

2,6-Dicloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 2,4,6-tricloro-pirimidina (1,7 g) en etanol absoluto (100 ml) se le añadieron DIPEA (4,1 ml) y la sal con cloruro de hidrógeno de 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (1,46 g). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por Gilson (10-60 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (1,23 g). ¹H RMN δ 12,19 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H); m/z 260,

Método 43

2,5,6-Tricloro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

25 A una solución de 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina (2,18g) en etanol absoluto (100 ml) se le añadieron DIPEA (4,4 ml) y la sal con cloruro de hidrógeno de 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (1,50 g). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por Gilson (10-60 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (0,76 g). m/z 294,

30

Método 44

2-Cloro-5-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-amina

35 A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (4,03 g) en etanol absoluto (100 ml) se le añadieron DIPEA (5,3 ml) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (2,03 g). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. El precipitado se filtró y se lavó con etanol frío. El compuesto se secó por medio de un horno de vacío para dar 2,6-dicloro-5-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina como un material sólido (3,7 g). m/z 262, Una mezcla de morfolina (0,181 ml), de 2,6-dicloro-5-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (500 mg) y de DIPEA (0,505 ml) en etanol absoluto (10,0 ml) se calentó a 80 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (236 mg). ¹H RMN δ 12,05 (s ancho, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 3,67 (t, 4 H), 3,57 (t, 4 H), 2,22 (s, 3 H); m/z 313,

40

Método 45

N-(5-Metoxi-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulnil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina

45 A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidina (2,29 g) en etanol absoluto (50 ml) se le añadieron DIPEA (4,4 ml) y la sal con cloruro de hidrógeno de 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (1,46 g). La solución resultante se calentó a 90 °C durante una noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por Gilson (10-60 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar la N-(3-metoxi-1H-pirazol-5-il)-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina como un material sólido (0,64 g). m/z 306. La N-(3-metoxi-1H-pirazol-5-il)-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (240 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se le añadió MCPBA (529 mg). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas y se separó entre cloruro de metileno y una solución saturada de carbonato de sodio en agua. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó bajo

50

presión reducida y a una baja temperatura. El producto en bruto (270 mg) se trasladó para realizar la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. m/z 338,

Método 46

5 2-Cloro-5-fluoro-N-[5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-amina

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (2,01 g) en etanol absoluto (50 ml) se le añadieron DIPEA (4,4 ml) y 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (2,24 g). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por medio de una presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O, 15 minutos) para dar el compuesto del título 2,6-dicloro-5-fluoro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina como un material sólido (0,776 g). m/z 278, Una mezcla de morfolina (0,256 ml), de 2,6-dicloro-5-fluoro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (776 mg) y de DIPEA (0,742 ml) en n-butanol (14,0 ml) se calentó a 90 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por Gilson (10-50 % de MeCN/H₂O 15 minutos) para dar el compuesto del título como un material sólido (310 mg). ¹H RMN 9,80 (s, 1 H) 5,66 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,64 -3,71 (m, 4 H), 3,53 -3,64 (m, 4 H); m/z 329,

Método 47

20 N-{2,5-Dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N-metilmetanosulfonamida

Siguiendo un procedimiento similar al del Método 32, el compuesto del título se preparó a partir de N-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida (Método 48). EM: 351 (M+1).

Método 48

25 N-(2,5,6-Tricloro-pirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida

Siguiendo un procedimiento similar al del Método 32, el compuesto del título se preparó a partir de N-metilmetanosulfonamida y 2,4,5,6-tetracloropirimidina. EM: 290 (M+1).

Método 49

30 N-{2,5-Dicloro-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-N,N',N'-trimetilsulfamida

Siguiendo un procedimiento similar al del Método 29, el compuesto del título se preparó a partir de N,N,N'-trimetil-N'-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)sulfamida (Método 26). EM: 424 (M+1).

Método 50

35 5-Fluoropirimidina-2-carbaldehído

A una solución de 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo (Método 6, 1,0 g, 8,1 mmol) en THF anhidro a -78 °C se le añadió una solución de DIBAL-H (8,1 ml) a lo largo de un período de tiempo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 horas después de lo cual se añadió MeOH. La solución se permitió calentar a la temperatura ambiente después de lo cual se añadió HCl concentrado. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (sobre MgSO₄). La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título (780 mg, 76 %). EM: [M+H]⁺ 127,

Método 51

40 N-[(5-Fluoropirimidin-2-il)metileno]-2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de 5-fluoropirimidina-2-carbaldehído (Método 50, 1,55 g, 12,3 mmol) en DCM anhidro a la temperatura ambiente se le añadieron 2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida (1,79 g, 14,7 mmol) y sulfato de cobre(II) anhidro (1,96 g, 12,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 24 horas, el material sólido se filtró bajo vacío, se lavó con DCM (3x) y la evaporación de los disolventes proporcionó un aceite de color amarillo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex-EtOAc=3:1) para dar el compuesto del título (1,94 g, 69 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 9,13 (s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 0,99 (s, 9 H). EM:[M+H]⁺ 232,

50 El procedimiento descrito en el Método 51 se puede usar para obtener N-[(5-fluoropirimidin-2-il)metileno]-2-(S)-metilpropano-2-sulfinamida por reemplazo de la 2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida por la 2-(S)-metilpropano-2-sulfinamid como un material de partida.

Método 52N-[(1S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-(2R)-metilpropano-2-sulfinamida

5 A una solución de N-[(5-fluoropirimidin-2-il)metileno]-2-(R)- metilpropano-2-sulfinamida (Método 51, 1,94 g (8,5 mmol) en THF anhidro a -20 °C se le añadió lentamente una solución de MeMgBr (9,3 ml g, 9,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas después de lo cual se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) se lavó con salmuera y se secó (sobre MgSO₄). La evaporación de los disolventes bajo presión reducida y bajo un vacío proporcionó un aceite de color amarillo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100 % de EtOAc) para dar el compuesto del título (660 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 8,89 (s, 2 H), 5,53 (d, 1 H), 4,43-4,65 (m, 1 H), 1,46 (d, 3 H), 1,11 (s, 9 H). EM:[M+H]⁺ 246

10 El procedimiento descrito en el Método 52 se puede usar para obtener la N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-(2S)-metilpropano-2-sulfinamida por reemplazo de la N-[(5-fluoropirimidin-2-il)metileno]-2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida por la N-[(5-fluoropirimidin-2-il)metileno]-2-(S)-metilpropano-2-sulfinamide como un material de partida.

15

Método 53Hidrocloruro de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina

20 A una solución de N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-(2R)-metilpropano-2-sulfinamida (Método 52, 655 mg, 2,67 mmol) en dioxano seco (20 ml) se le añadió HCl (3,4 ml, 13,3 mmol) en dioxano. La tanda de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un material sólido de color blanco (con un rendimiento cuantitativo). EM: Calculado: 141; Encontrado: [M+H]⁺ 142,

25 El hidrocloruro de (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina se puede obtener también usando el procedimiento descrito en el Método 53 por reemplazo de la N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-(2R)-metilpropano-2-sulfinamida por la N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-(2S)-metilpropano-2-sulfinamida como un material de partida.

Utilidad

30 Los compuestos del presente invento tienen utilidad para el tratamiento de un cáncer por inhibición de las tirosina cinasas, particularmente las Trk's y más particularmente las Trk A y B. Los métodos de tratamiento tienen como diana la actividad de las tirosina cinasas, particularmente la actividad de las Trk's y más particularmente la actividad de las Trk A y B, que está implicada en una diversidad de procesos relacionados con cánceres. Por lo tanto, se espera que los agentes inhibidores de tirosina cinasas, particularmente de las Trk's y más particularmente de las Trk A y B, sean activos contra una enfermedad neoplásica tal como un carcinoma de las mamas, del ovario, del pulmón, del colon, de la próstata o de otros tejidos así como leucemias y linfomas, tumores de los sistemas nerviosos central y periférico, y otros tipos de tumores tales como un melanoma, un fibrosarcoma y un osteosarcoma. Se espera también que los agentes inhibidores de tirosina cinasas, particularmente los agentes inhibidores de las Trk's y más particularmente los agentes inhibidores de Trk A y B sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, que incluyen pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

40 Además se espera que los compuestos del invento tengan valor en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados con las cinasas Trk's, reguladas en sentido ascendente o activadas constitutivamente que incluyen, pero no se limitan, a reordenamientos oncogénicos que conducen a fusiones de ETV6 y TrkC, proteínas de fusión de TRP y TrkA, de AML y ETO (18;21), una señalización autocrina o paracrina que conduce a niveles elevados en suero de NGF, BDNF, neurotrofinas o tumores con una Trk activa constitutivamente asociada con la agresividad de una enfermedad, el crecimiento de tumores y la proliferación o señalización de supervivencia.

45 Se ha mostrado que los compuestos del presente invento inhiben a las tirosinas cinasas, particularmente a las Trk's y más particularmente a las Trk A y B, tal como se determina por el ensayo sobre Trk A que aquí se describe.

50 Los compuestos proporcionados por este invento deberían ser también útiles como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para inhibir a las tirosinas cinasas, particularmente a las Trk's y más particularmente a las Trk A y B. Éstos se podrían proporcionar en estuches comerciales que comprendan un compuesto de este invento.

Formato de ensayo sobre Trk A

La actividad de la cinasa Trk A fue medida en cuanto a su capacidad de fosforilar a residuos sintéticos de tirosina dentro de un sustrato de polipéptido genérico usando una tecnología de Ensayo de Proximidad Luminiscente Amplificada (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

- 5 Para medir la actividad de la cinasa Trk A, el dominio intracelular de una cinasa Trk A humana marcada con HIS (aminoácidos 442-796 de Trk A, con el Número de Acceso Primario a Swiss-Prot P04629) se expresó en células SF9 y se purificó usando una clásica cromatografía en columna de níquel. Después de una incubación de la cinasa con un sustrato biotinilado y con adenosina trifosfato (ATP) durante 20 minutos a la temperatura ambiente, la reacción de la cinasa fue detenida mediante la adición de ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA) 30 mM. La
10 reacción se realizó en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción fueron detectados con la adición de Perlas de Donantes (Donor Beads) y Perlas de Aceptores (Acceptor Beads) revestidas con anticuerpos específicos para fosfotirosina usando el lector de placas EnVision Multilabel Plate Reader después de una incubación durante una noche a la temperatura ambiente

Substrato de péptido	PoliEY-biotina (PGT-bio.)
ATPKm	70 μ m
Condiciones de ensayo	0,838 ng/ml de Trk A, 9 mM de HEPES, 45 μ g/ml de BSA, 10 mM de MnCl ₂ , 5 nM de PGT-bio, 0,01 % Triton® X-100, 70 μ M de ATP
Incubación	Durante 20 minutos, a la temperatura ambiente
Condiciones de terminación/detección	6,3 mM de HEPES, 30 mM de EDTA, 525 μ g/ml de BSA, 40 mM de NaCl, 0,007 % de Triton® X-100, 12 ng/ml de Perlas de Donantes, 12 ng/ml de Perlas de Aceptores
Detección de la incubación	Durante una noche a la temperatura ambiente
Ajustes del Fluometer	Excitación = 680 nM Emisión = 570 nM Tiempo de excitación = 180 ms Tiempo total de medición = 550 ms

- 15 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían con cada carga estructural, en general la actividad poseída por los compuestos de la fórmula (I) puede ser determinada en concentraciones CI_{50} (concentraciones para conseguir una inhibición del 50 %) o unas dosis en el intervalo de (0,01 μ M a 10 μ M).

- 20 Cuando se ensaya en el anterior ensayo in vitro, la actividad inhibidora de las Trk's del siguiente ejemplo fue medida con los siguientes valores de la CI_{50} .

Ej.	CI_{50} (μ M)
1	0,033

- 25 Los compuestos del presente invento tienen utilidad para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, del síndrome mielodisplásico y de un cáncer por inhibición de las tirosinas cinasas particularmente de la familia de las JAK's y más particularmente de la JAK2. Los métodos de tratamiento tienen como diana una actividad de tirosina cinasas, particularmente la actividad de la familia de las JAK's y más particularmente la actividad de la JAK2, que está implicada en una diversidad de trastornos mieloproliferativos, del síndrome mielodisplásico y de procesos relacionados con un cáncer. Por lo tanto, se espera que los agentes inhibidores de las tirosina cinasas, particularmente de la familia de las JAK's y más particularmente de la JAK2 sean activos contra trastornos
30 mieloproliferativos tales como leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y una enfermedad neoplásica tal como carcinoma de las mamas, del ovario, del pulmón, del colon, de la próstata o de otros tejidos, así como leucemias, mielomas y linfomas, tumores de los sistemas nerviosos central y periférico y otros tipos de tumores tales como un melanoma, un fibrosarcoma y un osteosarcoma. Se espera también que los agentes inhibidores de las tirosina cinasas, particularmente los agentes
35 inhibidores de la familia de las JAK's y más particularmente los agentes inhibidores de las JAK2 sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

- 40 Se ha mostrado también que los compuestos del presente invento inhiben a las tirosina cinasas, particularmente a la familia de las JAK's y más particularmente a la JAK2, tal como se determina mediante el ensayo sobre la JAK2 que aquí se describe.

Los compuestos proporcionados por este invento deberían ser útiles también como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para inhibir a las tirosina cinasas, particularmente a la familia de las JAK's y más particularmente a la JAK2. Éstos se podrían proporcionar en estuches comerciales que comprendan un compuesto de este invento.

Ensayo sobre la JAK2

La actividad de la cinasa JAK2 fue medida en cuanto a su capacidad de fosforilar a residuos sintéticos de tirosina dentro de un sustrato de polipéptido genérico usando una tecnología de Ensayo de Proximidad Luminiscente Amplificada (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

- 5 Para medir la actividad de la cinasa JAK2, una enzima purificada disponible comercialmente, JAK2 humana recombinante marcada con His6 en el extremo terminal de C, se usaron los aminoácidos 808-final, (número de acceso al Genbank NM 004972) expresados por baculovirus en células Sf21 procedentes de Upstate Biotechnology #14-640. Después de una incubación de la cinasa con un sustrato biotinilado y adenosina trifosfato (ATP) durante 60 minutos a la temperatura ambiente, la reacción de la cinasa fue detenida por la adición de 30 mM de ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA). La reacción fue realizada en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción fueron detectados con la adición de Perlas de Donantes revestidas con estreptavidina y Perlas de Aceptoras revestidas con anticuerpos específicos para fosfotirosina usando el lector de placas EnVision Multilabel Plate Reader después de una incubación durante una noche a la temperatura ambiente.

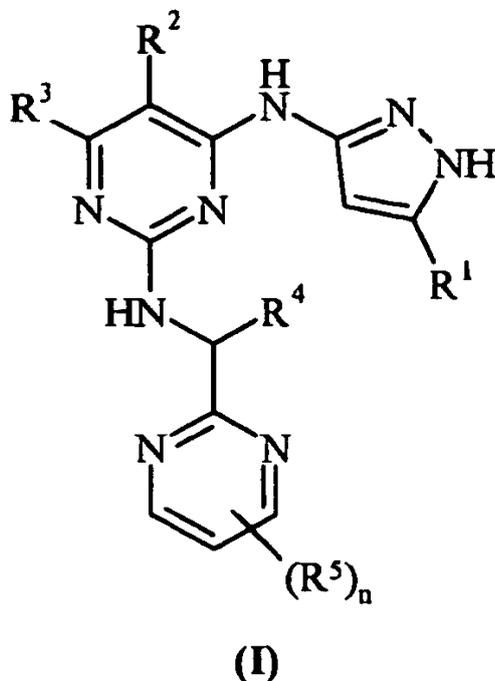
Substrato de péptido	TYK2 (péptido biotinilado Tyr 1054/1055) Tecnología de Señalización de Células #2200B, 402 µM de material original.
ATP Km	30 µM
Condiciones de ensayo	150 µM de la enzima JAK2, 30 µM de ATP, 80 nM de Tyk2, 10 mM de MgCl ₂ , 50 mM de tampón Hepes de pH 7,5, 1 mM de DTT, 0,025 % de DTT.
Incubación	Durante 60 minutos, a la temperatura ambiente
Condiciones de terminación /detección	6,3 mM de HEPES, 30 mM de EDTA, 525 µg/ml de BSA, 40 mM de NaCl, 0,007 % de Triton® X-100, 12 ng/ml de Perlas de Donantes, 12 ng/ml de Perlas de Aceptores
Detección de la incubación	Durante una noche a la temperatura ambiente
Ajustes de Fluometer	Excitación = 680 nM Emisión = 570 nM Tiempo de excitación =180 ms Tiempo total de medición = 550 ms

- 15 Cuando se ensaya en el anterior ensayo in vitro, la actividad inhibitora de las JAK del siguiente ejemplo fue medida con los siguientes valores de la CI₅₀.

Ej.	CI ₅₀ (nM)
7	3,9

REIVINDICACIONES

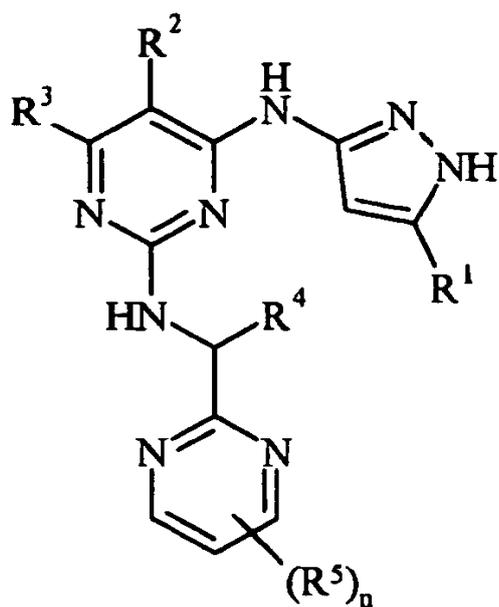
1. Un compuesto de de fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

- 10 R^1 se selecciona entre el conjunto que consiste en alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , carbociclilo de 3-5-
miembros y N,N -(alquil de C_{1-6})₂-amino, en donde R^1 puede estar sustituido opcionalmente en un carbono
con uno o más R^6 ;
- 15 R^2 se selecciona entre el conjunto que consiste en hidrógeno, halo, nitro y alquilo de C_{1-6} , en donde R^2
puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^3 ;
- R^3 se selecciona entre el conjunto que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, N -metil- N -mesilamino y
morfolino;
- R^4 es alquilo de C_{1-6} ;
- R^5 es halo;
- R^6 es halo;
- R^8 es halo; y
- $n = 1$.

2. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona entre el conjunto que consiste en metilo, metoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, ciclopropilo y N,N-dimetilamino;

R^2 es cloro;

R^3 es hidrógeno,

R^4 es metilo;

R^5 es fluoro; y

n es 1;

- 5
- 10 3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado entre el conjunto que consiste en:

N-{5-fluoro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-*N*-metilmetanosulfonamida;

5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;

5-cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;

5-cloro-*N*⁴-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina;

5-bromo-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;

*N*⁴-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-5-metil-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina;

N-{5-cloro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-*N*-metilmetanosulfonamida;

N-{5-cloro-2-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-*N*-metilmetanosulfonamida;

*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;

5-cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina; y

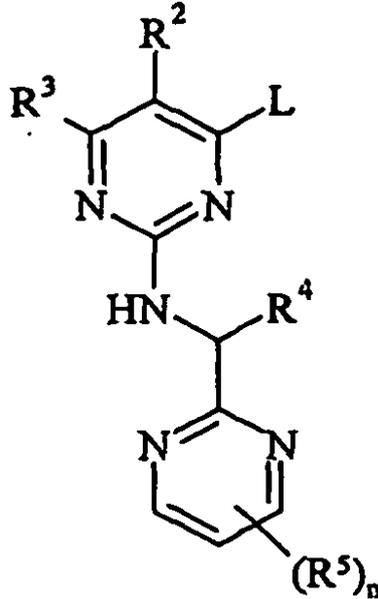
5-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I), como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es la 5-cloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los grupos variables son, a menos que se especifique otra cosa distinta, como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento:

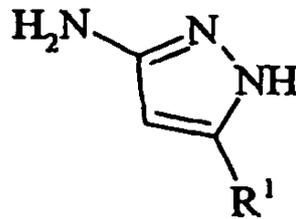
Procedimiento a) una reacción de una pirimidina de fórmula (II):



(II)

5

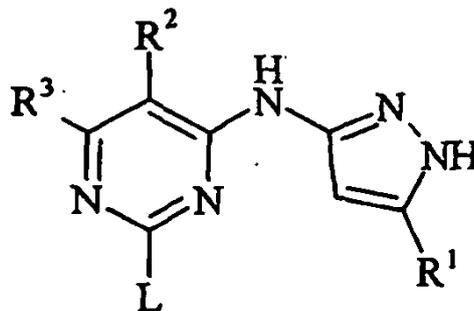
en la que L es un grupo desplazable, con una pirazol amina de fórmula (III):



(III)

o

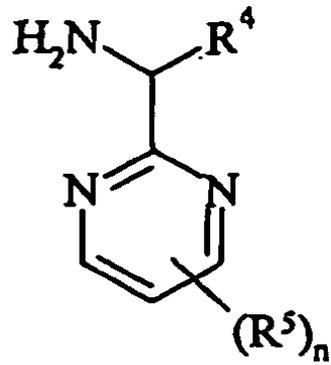
Procedimiento b): Hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (IV):



(IV)

10

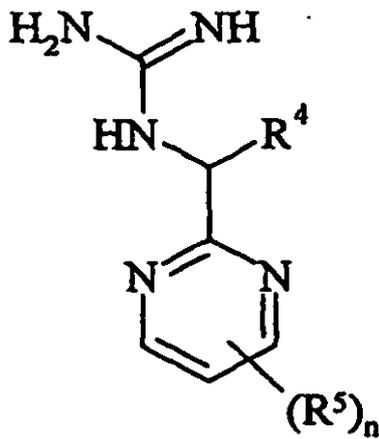
en la que L es un grupo desplazable; con un compuesto de fórmula (V)



(V)

o

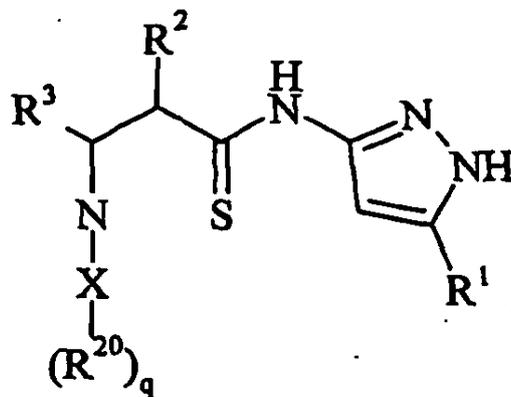
Procedimiento c): Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

5

con un compuesto de fórmula (VII):

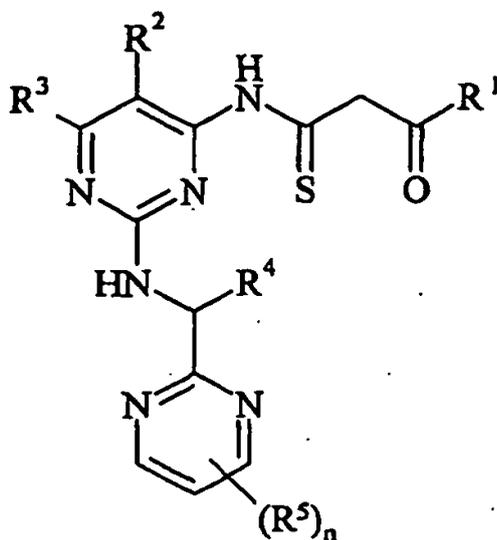


(VII)

en la que X es un átomo de oxígeno y q es 1; o X es un átomo de nitrógeno y q es 2; y en donde cada R²⁰ representa independientemente un grupo alquilo de C₁₋₆;

o

Procedimiento d): Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

5

con hidrazina

y después de ello, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10

6. Una composición farmacéutica que comprende

- a. un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
- b. por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, destinado a su uso como un medicamento.

8. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, del síndrome mielodisplásico y de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

20

9. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de una leucemia mieloide crónica, una policitemia vera; una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide con mielofibrosis, una mielofibrosis idiopática, una leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados entre un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón - un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) - y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia.

25

30

10. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de un cáncer.
- 5 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho cáncer está seleccionado entre el grupo que consiste en un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón -, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende
- a. un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
- b por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 para su uso en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, de un síndrome mielodisplásico y de un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.
13. Una composición farmacéutica que comprende:
- a. un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
- b. por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 para el uso en el tratamiento de una leucemia mieloide crónica, una policitemia vera; una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide con mielofibrosis, una mielofibrosis idiopática, una leucemia mielomonocítica crónica y un síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados entre un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón – un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un mesotelioma, un
- 25 cáncer renal, un linfoma y una leucemia en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
14. Una composición farmacéutica que comprende:
- a. un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
- 30 b. por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- para su uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dicho cáncer está seleccionado entre el grupo que consiste en un cáncer de esófago, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático o cervical, un sarcoma de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón – un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) -, un cáncer gástrico, un cáncer de
- 35 cabeza y cuello, un mesotelioma, un cáncer renal, un linfoma y una leucemia.