

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 386**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06849251 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.09.2008 EP 1971611**

54 Título: **Compuestos antivirales**

30 Prioridad:

21.12.2005 US 752473 P

20.12.2006 US 613825

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

12.02.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
DEPT. 377, BLDG AP6A-1 100 ABBOTT
PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-6008, US**

72 Inventor/es:

**BETEBENNER, DAVID.A.;
DEGOEY, DAVID.A.;
MARING, CLARENCE.J.;
KRUEGER, ALLAN.C.;
IWASAKI, NOBUHIKO.;
ROCKWAY, TODD.W.;
COOPER, CURT.S.;
ANDERSON, DAVID.D.;
DONNER, PAMELA.L.;
GREEN, BRIAN.E.;
KEMPF, DALE.J.;
LIU, DACHUN.;
MCDANIEL, KEITH.F.;
MADIGAN, DAROLD.L.;
MOTTER, CHRISTOPHER. E.;
PRATT, JOHN.K.;
SHANLEY, JASON.P.;
TUFANO, MICHAEL.D.;
WAGNER, ROLF.;
ZHANG, RONG.;
MOLLA, AKHTERUZZAMAN.;
MO, HONGMEI.;
PILOT-MATIAS, TAMI.J.;
MASSE, SHERIE, VL.;
CARRICK, ROBERT.J.;
HE, WEPING.;
LU, LIANGJUN. y
GRAMPOVNIK, DAVID. J.**

ES 2 395 386 T3

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

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06849251 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.09.2008 EP 1971611**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 386 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antivirales

CAMPO

5 La presente invención se refiere a compuestos efectivos en la inhibición de la replicación del virus de la Hepatitis C ("VHC"). La presente invención además se refiere a composiciones que comprenden dichos compuestos. Además, la presente invención se refiere a dichos compuestos para usar en el tratamiento de la infección por VHC y la inhibición de la replicación del VHC o VIH.

ANTECEDENTES

10 El VHC, un patógeno humano, es un virus del ARN que pertenece al género Hepacivirus en la familia de Flaviviridae. Como es característico con todos los otros miembros de la familia de Flaviviridae, el VHC ha envuelto viriones que contienen un genoma de ARN de hebra positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus en un solo marco de lectura abierto, no interrumpido, individual. El marco de lectura abierto comprende aproximadamente 9500 nucleótidos que codifican una poliproteína extensa individual de alrededor de 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína central, proteínas de envoltura E1 y E2, una proteína que se une a la membrana p7, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Una proteasa celular descompone la proteína viral en la unión NS2-NS3 permitiendo que una proteasa viral (proteasa NS3) medie las descomposiciones posteriores. La proteína NS3 exhibe también actividades de trifosfatasa de nucleósidos y helicasa de ARN. NS2 y NS4A pueden, también, estar involucradas en la actividad proteolítica. NS5A es una fosfoproteína involucrada en la replicación. NS5B es una polimerasa de ARN dependiente del ARN. La Publicación de Patente U.S. No. 2004/0265792, publicada el 30 de diciembre de 2004, menciona que la inhibición de las proteínas no estructurales mencionadas con anterioridad pueden inhibir la replicación del VHC.

15 La infección por VHC está asociada con la patología hepática, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La enfermedad hepática de etapa final asociada con el VHC es la indicación más frecuente de trasplante de hígado entre los adultos. La hepatitis C crónica puede tratarse con una inyección semanal de peginterferón-alfa en combinación con ribavirina diaria. El peginterferón-alfa es interferón-alfa unido a polietilenglicol para reducir la eliminación de la droga del cuerpo. Esto produce cumplimiento mejorado y actividad anti-viral clínicamente superior cuando se compara con tratamientos de inyecciones diarias de interferón-alfa. Las limitaciones sustanciales a la eficacia y tolerancia permanecen ya que muchos usuarios sufren efectos colaterales y la eliminación viral del cuerpo con frecuencia es inadecuada.

20 Se han realizado intentos por diseñar drogas que inhiben en forma específica las funciones del virus de la Hepatitis C. Boehringer Ingelheim en la patente U.S. No. 6.323.180 menciona compuestos tri-peptídicos como inhibidores de la serina de proteasa del VHC propuesto para tratamiento de la infección por VHC.

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

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

35 Los compuestos heterocíclicos bicíclicos fusionados se han propuesto para varios usos relacionados con la ciencia vital. Algunos ejemplos de dichos compuestos heterocíclicos incluyen compuestos de naftiridina, piridopirimidina, pirimidopirimidina, pirazolopirimidina y tiazolo/tienopirimidina.

40 Los compuestos bicíclicos fusionados del tipo naftiridina se han investigado para determinar los usos en el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, Boots WO 93/13097, publicada el 8 de julio de 1993, menciona compuestos [1,8]naftiridina, tales como hidrocloreto de 4-(4-metoxianilino)-6-etoxi-7-metil-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo, propuesto para usar como agentes anti-reumáticos. Boots WO 95/00511, publicada el 5 de enero de 1995, menciona 4-aminopiridinas fusionadas en el anillo sustituidas, tales como 3-etoxi-5-(2-etoxi-5-piridilamino)-2-metil-1,8-naftiridina, propuestas para usar como agentes anti-reumáticos. Zeneca WO 98/13350, publicada el 2 de abril de 1998, menciona compuestos [1,8]naftiridina, tales como hidrocloreto de 2-acetamido-5-(2-fluoro-5-hidroxi-4-metil-anilino)-1,8-naftiridina, propuestos como agentes anti-angiogénicos. Neurogen WO 2004/055004, publicada el 1 de julio de 2004, menciona compuestos con estructura de naftiridina como moduladores del receptor de capsaicina, siendo los compuestos específicos ácido 5-(4-trifluorometil-fenilamino)-2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,6] naftiridina-7-carboxílico, y ácido 2-metoximetil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,8] naftiridina-3-carboxílico.

45 Los compuestos bicíclicos fusionados del tipo piridopirimidina se han investigado para varios usos en tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, Pfizer WO 98/05661, publicada el 12 de febrero de 1998, menciona compuestos piridopirimidina sustituidos, tales como [8-(1-etil-propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido(2,3-d)pirimidin-4il]-(2,4,6-

trimetil-fenil)-amina, como antagonistas del factor liberador de corticotropina (hormona) CRF (CRH) propuestos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y obesidad. Pfizer WO 98/23613, publicada el 4 de junio de 1998, menciona compuestos pirimidina bicíclicos fusionados, incluyendo compuestos piridopirimidinil-aminofenilo, tales como (3-etinil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina, propuestos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer. Glaxo Wellcome, en su Patente U.S. Nro. 6.169.091, concedida el 2 de enero de 2001, menciona compuestos heteroaromáticos bicíclicos, tales como 4- (4-benciloxianilino)pirido[2,3-d]-pirimidina, como inhibidores de la quinasa de tirosina propuestos para el tratamiento de fibrosis, inflamación, enfermedades del sistema nervioso central y cáncer. Eli Lilly, WO 01/32632, publicada el 10 de mayo de 2001, menciona compuestos de pirimidina 4-sustituida, incluyendo 2-trifluorometil-4-[2-(2-(2- clorofenil)etilamino)pirido-[2,3-d]pirimidina hidrocloreto, como antagonistas mGluRI propuestos para el tratamiento de enfermedades neurológicas asociadas con la disfunción del glutamato tales como convulsiones, migraña, psicosis, ansiedad y dolor. Abbott Laboratories, WO 01/57040 publicada el 9 de agosto de 2001, menciona compuestos 6, 7-disubstituted-4-aminopirido [2,3-d] pirimidina, tales como 4-amino-6-(4-metilfenil)-7-(4-bromofenil)pirido[2,3-d]pirimidina, como inhibidores de la quinasa de adenosina propuestos para el tratamiento de dolor e inflamación. Neurogen, WO 2004/055004, publicada el 1 de julio de 2004, menciona compuestos piridopirimidinil-aminofenilo, tales como ácido 2-metil-2-[4-[2-metil-7-(3-metil- piridin-2-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenil]-propiónico, como moduladores del receptor de capsaicina. Pfizer, Patente U.S. Nro. 6.395.733, concedida el 28 de mayo de 2002, menciona compuestos pirimidina fusionados con anillo heterocíclico, tales como 3-cloro-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina, propuestos para el tratamiento de enfermedad hiperproliferativa, tales como el cáncer.

Los compuestos bicíclicos fusionados del tipo pirimidopirimidina se han investigado tanto para el control de plagas como para usos en el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, Dow Elanco, Patente U.S. Nro. 5,350,749, concedida el 27 de septiembre de 1994, menciona compuestos 4-sustituidos-pirido [2,3-d] pirimidina propuestos para usar como fungicidas, insecticidas y mitocidas. Warner-Lambert, WO 95/19774, publicada el 27 de julio de 1995, menciona compuestos pirimidopirimidina, tales como 4-bencilamino-7-metilaminopiridido[4,5-d]pirimidina, como inhibidores de la quinasa de tirosina propuestos para el tratamiento del cáncer, vascular restenosis y psoriasis.

Los compuestos bicíclicos fusionados del tipo tienopirimidina se han investigado para varios usos en tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, Warner-Lambert, WO 95/19774, publicada el 27 de julio de 1995, menciona compuestos de pirimidina heterocíclicos fusionados, incluyendo 4-(3-bromoanilino)tieno[2,3-d]pirimidina, como inhibidores de la quinasa de tirosina propuestos para el tratamiento del cáncer, vascular restenosis y psoriasis. Glaxo Wellcome, Patente U.S. Nro. 6,169,091, concedida el 2 de enero de 2001, menciona compuestos heteroaromáticos bicíclicos, tales como hidrocloreto de 5-metil-4-(4-phenoxianilino)tieno[2,3-d]pirimidina como inhibidores de la quinasa de tirosina, propuestos para el tratamiento de fibrosis, inflamación, enfermedades del sistema nervioso central y cáncer. Eli Lilly, WO 01/32632, publicada el 10 de mayo de 2001, menciona compuestos 4-sustituidos-pirimidina, tales como hidrocloreto de 6-metil-4-[2,6-diclorobencilio)etilamino]tieno[2,3-d]pirimidina, como antagonistas de mGluRI propuestos para el tratamiento de enfermedades neurológicas asociadas con la disfunción del glutamato tales como convulsiones, migraña, psicosis, ansiedad y dolor.

Bristol-Myers Squibb, WO 2004/014852, publicada el 19 de febrero de 2004, menciona iminotiazolidinonas, incluyendo derivados bicíclicos fusionados de 2-(4-aminofenil)-5H-tiazolo[2,3-6]quinazolin-3-ona, como inhibidores de la proteína NS5A propuestos para prevenir la replicación del VHC.

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

COMPENDIO

La presente invención caracteriza compuestos que tienen la Fórmula II, III, VII o VIII, tautómeros de estos compuestos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos o tautómeros como se define en la reivindicación anexa 1. Estos compuestos, tautómeros o sales pueden usarse, ya sea en forma individual o en combinación con otras drogas o agentes, para inhibir la replicación del VHC o VIH.

La presente invención también caracteriza composiciones que comprenden los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención. Una composición de la presente invención can incluyen uno o más compuestos, tautómeros o sales de la presente invención. Una composición de la presente invención también puede incluir uno o más agentes antivirales o terapéuticos distintos.

Además, la presente invención caracteriza los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención para usar en la inhibición de la replicación del VHC por medio del contacto del VHC con una cantidad efectiva del compuesto, tautómero o sal de la presente invención, por lo tanto la inhibición de la replicación del VHC.

Más aún, la presente invención caracteriza los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención para usar en el tratamiento de la infección por VHC, por la administración a un paciente con VHC de una cantidad efectiva del compuesto, tautómero o sal de la presente invención, por lo tanto se reduce el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente.

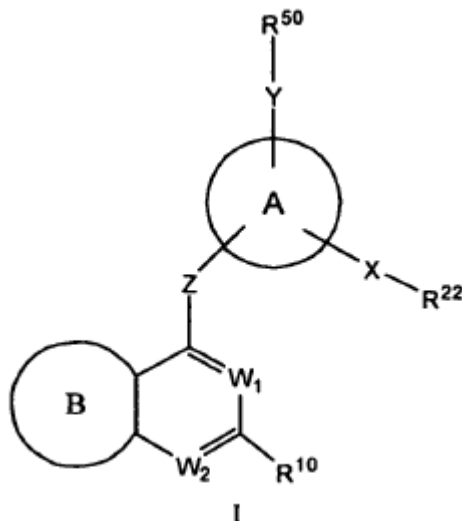
La presente invención también caracteriza los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención para usar en el tratamiento de la infección por VHC o inhibición de la replicación del VIH.

Otras características, objetivos y ventajas de la presente invención resultan obvias en la descripción detallada que sigue.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

Los compuestos que tienen la Fórmula I, sus tautómeros, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos o tautómeros son comparativos, con excepción de aquellos que caen dentro de las Fórmulas II, III y VII que siguen, y tienen la siguiente estructura



10

en donde:

A y B se seleccionan, cada uno en forma independiente, de carbociclilo o heterociclilo, y están sustituidos cada uno en forma independiente y opcional con uno o más R18, en donde R18 se selecciona en forma independiente en cada caso del grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, -Ls-O-Rs, -Ls-S-Rs, -Ls-C(O)Rs, -Ls-OC(O)Rs, -Ls-C(O)ORs, -Ls-N(RsRs), -Ls-C(=NRs)Rs-, -Ls-S(O)Rs, -Ls-SO2Rs, -Ls-C(O)N(RsRs'), -Ls- N(Rs)C(O)Rs-, -Ls-C(=NRs)N(Rs'Rs''), -Ls-N(Rs)C(=NRs)Rs-, -Ls-N(Rs)C(O)N(Rs'Rs''), -Ls-N(Rs)SO2Rs', -Ls-SO2N(RsRs'), y -Ls-N(Rs)SO2N(Rs'Rs'');

15

W1 y W2 se seleccionan, cada uno en forma independiente, de N o C(R33);

Z es una unión, -CR41R41 - o -NR41-, en donde R41 y R41 se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo;

20

R10 y R33 se seleccionan, cada uno en forma independiente, en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, -Ls-O-Rs, -Ls-S-Rs, -Ls-C(O)Rs, -Ls-OC(O)Rs, -Ls-C(O)ORs, -Ls-N(RsRs), -Ls-C(=NRs)Rs'Rs'', -Ls-S(O)Rs, -Ls-SO2Rs, -Ls-C(O)N(RsRs), -Ls-N(Rs)C(O)Rs-, -Ls-C(=NRs)N(RsRs), -Ls- N(Rs)C(=NRs)Rs'', -Ls-N(Rs)C(O)N(Rs'Rs''), -Ls-N(Rs)SO2Rs-, -Ls-SO2N(RsRs), -Ls- N(Rs)SO2N(Rs'Rs''), -LE-Q-LE- (carbociclilo C3-C18) y -LE-Q-LE- (heterociclilo M3-M18);

25

X se selecciona del grupo que consiste en una unión, -Ls-O-, -Ls-S-, -Ls-C(O)-, -Ls-N(Rs)-, -Ls-N(Rs)C(O)-, -Ls-C(O)N(Rs)-, -Ls-N(Rs)C(O)O-, -Ls-OC(O)N(Rs)-, -Ls- N(Rs)C(O)N(Rs) -, -Ls-C(=NRs)N(Rs) -, -Ls-N(Rs)C(=NRs)-, -Ls-S(O)-, -Ls-SO2-, -Ls-C(O)O- y -Ls-OC(O)-;

30

R22 es carbociclilo o heterociclilo, y está sustituido en forma opcional con uno o más R26, en donde R26 se selecciona en forma independiente en cada caso del grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, -Ls-O-Rs, -Ls-S-Rs, -Ls-C(O)Rs, -Ls-OC(O)Rs, -Ls-C(O)ORs, -Ls- N(RsRs), -Ls-C(=N RS)Rs', -Ls-S(O)Rs, -Ls-SO2Rs, -Ls-C(O)N(RsRs), -Ls-N(Rs)C(O)Rs-, -Ls-C(=NRs)N(Rs'Rs''), -Ls-N(Rs)C(=NRs)Rs'', -Ls-N(Rs)C(O)N(Rs'Rs''), -Ls-N(Rs)SO2Rs-, -Ls-SO2N(RsRs), -Ls-N(Rs)SO2N(RsRs'')-X -LE-Q-LE- (carbociclilo C3-C18) y -LE-Q-LE- (heterociclilo M3-M18); o R22 es alquilo, alquenilo o alquinilo, y está sustituido en forma opcional con uno o más R26; o R22 es hidrógeno;

35

Y se selecciona del grupo que consiste en una unión, -Ls-O-, -Ls-C(O)-, -Ls-S(O)2-, -Ls-S(O)-, -Ls-OS(O)2-, -Ls-OS(O)-, -Ls-C(O)O-, -Ls-OC(O)-, -Ls-OC(O)O-, -LS-C(O)N(R15)-, -Ls-N(R15)C(O)-, -Ls-C(O)N(R15)O-, -Ls-N(R15)C(O)O-, -Ls-C(O)N(R15)N(R,5'K -Ls-S-, -Ls-C(S)-, -Ls-C(S)O-, -Ls-OC(S)-, -Ls-N(R15)-, -Ls-(S)N(R15)-, -Ls-N(R15)C(S)-, -Ls-N(R15)S(O)-, -Ls-N(R15)S(O)2-, -W-S(O)2N(R15)-, -Ls-S(O)N(R15)-, -Ls-C(S)N(R15)O-, y -Ls-C(S)N(R15)N(R15)-, en donde R15 y R15 se seleccionan, cada uno en forma independiente, en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo;

R50 es -L-A1, en donde A1 se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo y alquinilo, y L1 se selecciona del grupo que consiste en una unión, alquilenilo, alquenileno y alquinileno, en donde A1 está sustituido en forma opcional con uno o más R30, y R30 se selecciona en forma independiente en cada caso del grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, -Ls-O-Rs, -Ls-S-Rs, -Ls-C(O)Rs, -Ls-OC(O)Rs, -Ls-C(O)ORs, -Ls-N(RsRs), -Ls-C(=NRs)Rs-, -Ls-S(O)Rs, -Ls-SO2Rs, -Ls-C(O)N(RsRs), -Ls-N(Rs)C(O)Rs-, -Ls-C(=NRs)N(Rs'Rs'')-, -Ls-N(Rs')C(=NRs)Rs", -Ls-N(Rs)C(O)N(Rs'Rs'')-, -Ls-N(Rs)SO2Rs", -Ls-SO2N(Rs'Rs'')-, -Ls-N(Rs)SO2N(Rs'Rs'')-, -LE-Q-LE-(carbociclilo C3- C18) y -LE-Q-LE-(heterociclilo M3-M18), y en donde L1 está sustituido en forma opcional con uno o más R38, y R38 se selecciona en forma independiente en cada caso del grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alcoxi, tioalcoxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilamino, alcoxycarbonilamino, -Ls-O-Rs, -Ls-S-Rs, -Ls-C(O)Rs, -Ls-OC(O)Rs, -Ls-C(O)ORs, -Ls-N(RsRs'), -Ls-C(=NRs)Rs', -Ls-S(O)Rs, -Ls-SO2Rs, -Ls-C(O)N(RsRs'), -Ls-N(Rs)C(O)Rs' -DSC(=NRs)N(Rs'Rs')-, -Ls-N(Rs')C(=NRs)Rs", -Ls-N(Rs)C(O)N(Rs'Rs'')-, -Ls-N(Rs)SO2Rs', -Ls-SO2N(Rs'Rs'')-, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, -LE-Q-LE-(carbociclilo C3- C18) y -LE-Q-LE-(heterociclilo M3-M18);

Ls se selecciona en forma independiente en cada caso del grupo que consiste en una unión, alquilenilo, alquenileno y alquinileno;

Rs, Rs' y Rs'' se seleccionan, cada uno en forma independiente, en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, tioalcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alcoxycarbonilamino, y alcoxycarbonilaminoalquilo;

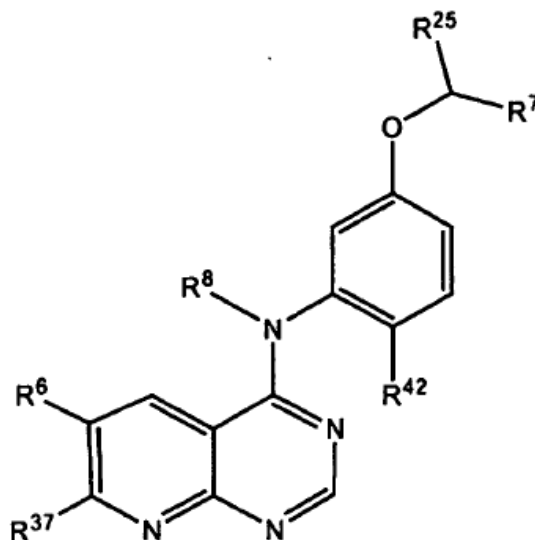
Le y Le' se seleccionan, cada uno en forma independiente, en cada caso del grupo que consiste en una unión, alquilenilo, alquenileno y alquinileno;

Q se selecciona en forma independiente en cada caso del grupo que consiste en una unión, alquilenilo, alquenileno, alquinileno, -S-, -O-, -O(O)-, -N(Rs)-, -N(Rs)C(O)-, -C(O)N(Rs)-, -N(Rs)C(O)O-, -OC(O)N(Rs)-, -N(Rs)C(O)N(Rs)-, -C(=NRS)N(RS')-, -N(RS)C(=NRS)-, -S(O)-, -SO2-, -O-SO2-, -SO2-O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- y -OC(O)-;

R10, R15, R15', R18, R26, R30, R33, R38, R41, y R41' están sustituidos cada uno en forma independiente y opcional en cada caso con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato y azido; y

Cada resto carbociclilo C3-C18 y heterociclilo M3-M18 en -LE-Q-LE-(carbociclilo C3-C18) y -LE-Q-LE-(heterociclilo M3-M18) está sustituido en forma independiente y opcional en cada caso con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, tioxo, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, amino, carboxi, formilo, fosfato, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, alcoxialquilo, tioalcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquilamino, alquil aminoalquilo, alcoxycarbonilamino, y alcoxi carbonilaminoalquilo.

La presente invención caracteriza una familia de compuestos piridopirimidinil-aminofenilo éter, tautómeros de los compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos o tautómeros, en donde los compuestos de esta familia corresponden en estructura a la Fórmula II:



II

en donde:

R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

5 R8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y arilalquilo;

R25 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R37 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, y cicloalquilo;

R42 se selecciona del grupo que consiste en arilsulfanilo, heteroarilsulfanilo, y ariloxi; en donde R42 está sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente de R46;

10 R46 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, dialquilamino, y alcocarbonilamino;

R70 se selecciona del grupo que consiste en arilo, y heterociclo; en donde R70 está sustituido en forma opcional con R75;

15 R75 es uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, ciano, alquilo, haloalquilo, y arilo.

En una familia secundaria de esta realización dentro de la Fórmula II, R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

R8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y fenilmetilo;

R25 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

20 R37 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metil, etil, t-butilo, isopropilo, hidroximetiletilo, y ciclohexilo;

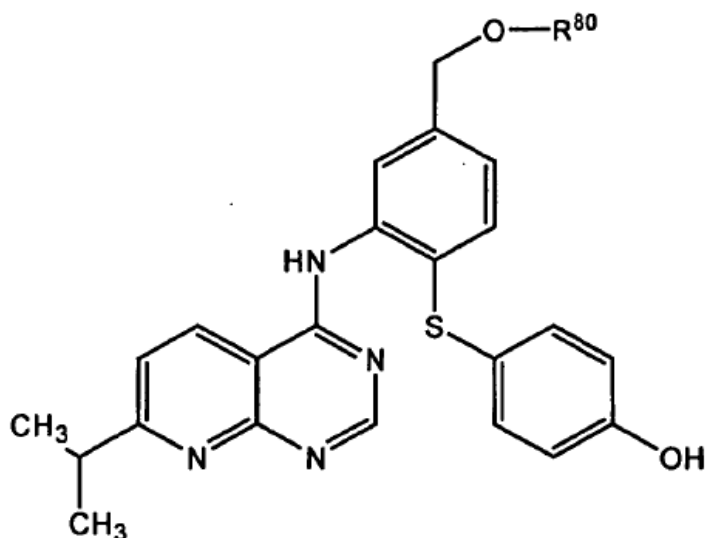
R42 se selecciona del grupo que consiste en fenilsulfanilo, fenoxi, y pirimidinilsulfanilo;

R46 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, N,N-dimetilamino, y t-butoxicarbonilamino;

R70 se selecciona del grupo que consiste en fenil, tiazolilo, piridinilo, tetrahidrofurano, naftilo, quinolinilo, y tienilo;

25 R75 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, butilo, hidroxilo, metoxi, bromo, cloro, fluoro, ciano, trifluorometilo, y fenil.

La presente invención también caracteriza una familia de compuestos piridopirimidinil-aminofenilo alquil éter, tautómeros de los compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos o tautómeros, en donde los compuestos de esta familia corresponden en estructura a la Fórmula III:

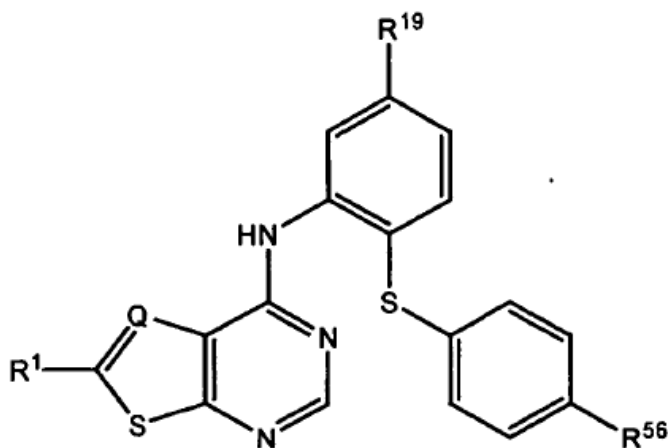


III

en donde R80 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo, y haloarilo.

En una familia secundaria de esta realización dentro de la Fórmula III, R80 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilcarbonilo, y bromofenilo.

- 5 Los compuestos de Fórmula IV, tautómeros de estos compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos o tautómeros son comparativos. Los compuestos comparativos de Fórmula IV tienen la siguiente estructura:

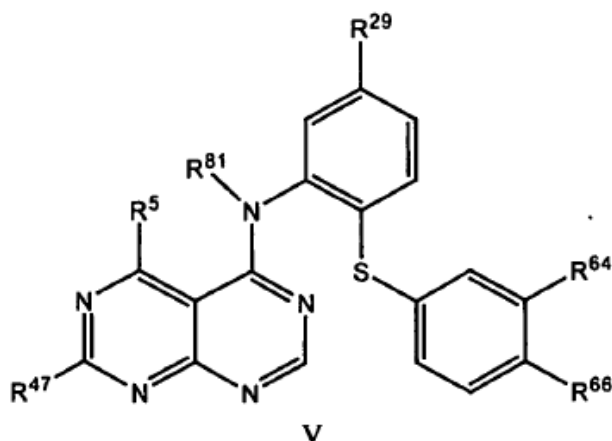


IV

en donde:

- 10 Q se selecciona del grupo que consiste en N y CH;
 R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilsulfanilo, cianoalquilsulfanilo, y alquilo;
 R19 se selecciona del grupo que consiste en alquil y haloarilalcoxi;
 R56 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, y alquilcarbonilamino.

- 15 Los Compuestos de Fórmula V, tautómeros de estos compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos o tautómeros son comparativos. Los compuestos comparativos de Fórmula V tienen la siguiente estructura:



en donde:

R5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilsulfanilo;

R29 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalcoxi, halógeno, y haloarilalcoxi;

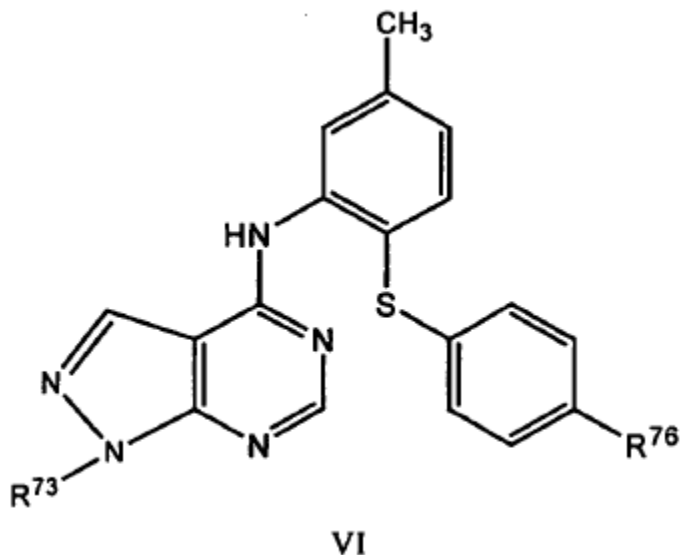
5 R47 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, alquilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, y heterociclo;

R64 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, y alquilo;

R66 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, ariloxi, alquilsulfoniloxi, alquilcarbonilaminoarilsulfoniloxi, haloarilsulfoniloxi, ciano, arilalcoxi, alquilcarbonilamino, halógeno, y alquilo;

R81 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, y carbonilo.

10 Los Compuestos de Fórmula VI, tautómeros de estos compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos o tautómeros son comparativos. Los compuestos comparativos de Fórmula VI tienen la siguiente estructura:

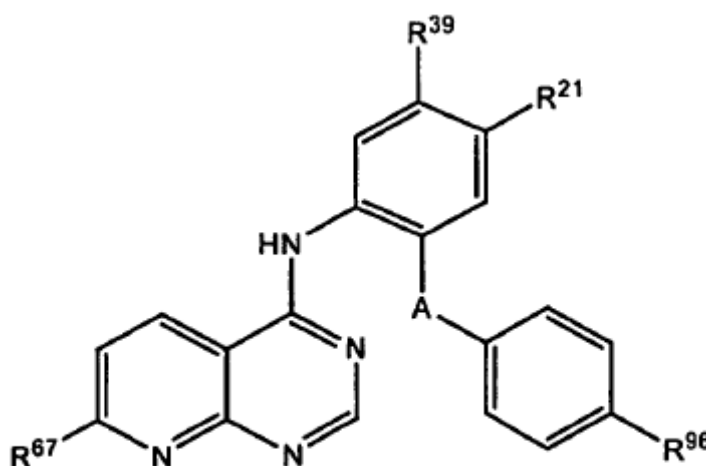


en donde:

15 R73 es alquilo;

R76 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino.

La presente invención también caracteriza una familia de compuestos piridopirimidinil-aminofenilo, tautómeros de los compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos o tautómeros, en donde los compuestos de esta familia corresponden en estructura a la Fórmula VII:



VII

en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en O y S;

R21 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y hidroxilo;

- 5 o R21 tomado junto con R39 forman un heterociclo de 5-12 miembros que contiene por lo menos dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, W, y S; en donde el heterociclo está sustituido en forma opcional con arilo o halógeno; o

10 R39 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalqueno, dialquilamino, heteroarilo, haloheteroarilo, haloarilaminosulfonilo, arilsulfonilo, alquilcarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilalcoxycarbonilamino, haloheteroarilo, alcoxycarbonilo, y NH-R99;

r99 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, haloarilalquilamino, arilalquilamino, y alquilheteroarilo;

R67 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, y alquilocicloalquilo;

15 R96 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, arilsulfonilo, alquilcarbonilamino, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilamino, y arilalcoxi.

En una familia secundaria de esta realización dentro de la Fórmula VII, R21 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y hidroxilo, o cuando se toma junto con R39 forman el benzooxazolilo sustituido en forma opcional con fenilo o bromo; o

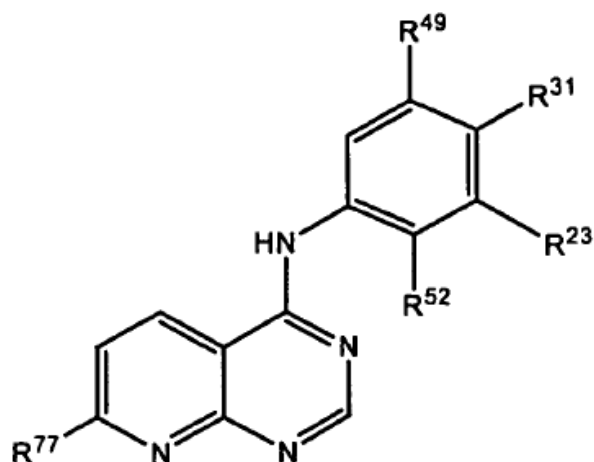
20 R39 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, feniletano, N,N-dipropilamino, pirrolilo, bromofenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, t-butilcarbonilo, N- ciclohexilaminocarbonilo, N-ciclopentilaminocarbonilo, fenilmetoxycarbonilamino, metoxycarbonilamino, metoxycarbonilo y bromobencimidazolilo;

R67 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metil etilo, isopropilo, t-butilo, sec- butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, y metilciclopropilo;

25 R96 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, fenilsulfonilo, metilcarbonilamino, metoxi, fluoro, t-butoxycarbonilamino, tricloroetoxycarbonilamino, y fenilmetoxi;

R99 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fenilmetilo, feniletano, ciclopentilmetilo, furanilo, tienilo, naftailo, bromofenilmetilamino, fenilmetilamino, y metilpirido[2,3-d]pirimidinilo.

30 Los Compuestos de Fórmula VIII, tautómeros de estos compuestos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos o tautómeros son comparativos. Los Compuestos comparativos de Fórmula VIII tienen la siguiente estructura:



VIII

en donde:

R23 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiarilo, alcoxiarilsulfanilo, hidroxiarilsulfanilo, haloarilalcoxi, cianoarilalcoxi, y arilalcoxi;

5 R31 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R49 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilalcoxi, haloarilcarbonilamino, alcoxiarilcarbonilamino, arilalquenilo, arilalquilo, halógeno, ciano, haloariloxialquilo, alquilo, alcoxiarilsulfanilo, haloheteroarilo, y alcoxycarbonilo;

10 R52 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxiariloxi, ariloxi, hidroxialquilariloxi, alcoxiarilalquilo, alcoxiariloxi, alquilarilalcoxiarilamino, arilalquilo, heteroarilo, y aminoariloxi;

R77 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo.

En una familia secundaria de compuestos comparativos de Fórmula VIII, R23 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxifenilo, metoxifenilsulfanilo, hidroxifenilsulfanilo, fluorofenilmetoxi, difluorofenilmetoxi, cianofenilmetoxi, fenilmetoxi, bromofenilmetoxi, y metoxifenilmetoxi;

15 R31 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, y fluoro;

R49 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilmetoxi, bromofenilcarbonilamino, clorofenilcarbonilamino, metoxifenilcarbonilamino, fluorofenilcarbonilamino, feniletlenilo, feniletilo, cloro, fluoro, bromo, ciano, bromofenoximetilo, y hidroxifenilsulfanilo.

20 R52 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, bromo, metilo, fenoxi, hidroxifenoxi, hidroxietilfenoxi, metoxifeniletilo, metoxifenoxi, N-metil-N-4- fenilmetoxifenilamino, fenilmetilo, y tiazolilbencimidazolilo;

R77 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y isopropilo.

Sales de los compuestos de esta Invención

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

30 Donde una sal deba administrarse a un paciente, la sal con preferencia es aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, sin carácter limitativo, sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y/o para formar sales de adición con ácido de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales normalmente pueden prepararse por medios convencionales con un compuesto de esta invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto.

35 Las sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de un ácido orgánico o inorgánico. Algunos ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, hidrógeno, nítrico, carbónico, sulfúrico, y ácido fosfórico. Los ácidos

orgánicos apropiados en general incluyen, por ejemplo, alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterociclilo, carbocíclico, y clases sulfónicas de ácidos orgánicos. Algunos ejemplos específicos de los ácidos orgánicos apropiados incluyen acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietansulfonato, sufamilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido b-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

Las sales de adición con base aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de esta invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen, sin carácter limitativo, sales de metales alcalinos (grupo Ia) sales, sales de metales alcalino térreos (grupo IIa), y otras sales de metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden estar hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc. Algunos ejemplos no limitativos de sales orgánicas preferidas pueden realizarse a partir de sales de aminas terciarias y amina cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno alcalino pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C1-C6) (por ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ej., decilo, laurilo, miristilo, y cloruros, bromuros y yoduros de estearilo), haluros de aralquilo (por ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Solvatos, Prodrogas, e Isómeros

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

En un aspecto, los compuestos, tautómeros o sales de la presente invención pueden encontrarse en la forma de prodrogas. Algunos son ésteres alifáticos o aromáticos derivados de grupos ácidos sobre los compuestos de esta invención. Otros son ésteres alifáticos o aromáticos de grupos hidroxilo o amino sobre los compuestos de esta invención. La presente invención también caracteriza fosfato prodrogas de grupos hidroxilo sobre los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos en forma asimétrica conocidos como centros quirales. Estos centros quirales están diseñados como "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en este documento son configuraciones como se define en Nomenclature of Organic Chemistry, Section E: Stereochemistry, Recommendations 1974, PURE APPL. CHEM., 45:11-30 (1976). Los compuestos de esta invención pueden existir, sin limitación, como estereoisómeros simples (por ej., enantiómeros simples o diasterómero simple), mezclas de estereoisómeros (por ej. cualquier mezcla de enantiómeros o diasterómeros), o mezclas racémicas. Todos dichos estereoisómeros simples, mezclas y racematos se abarcan dentro del alcance de la invención. Los compuestos identificados en este documento como estereoisómeros simples tienen como finalidad describir compuestos que están presentes en una forma que es sustancialmente libre de otros estereoisómeros (por ej., otros enantiómeros o diasterómeros). Por "sustancialmente libre," se entiende que por lo menos 80% del compuesto en una composición es el estereoisómero deseado; con preferencia, por lo menos 90% del compuesto en una composición es el estereoisómero deseado; y more con preferencia, por lo menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del compuesto en una composición es el estereoisómero deseado. Donde la estereoquímica del(de los) carbono(s) quirales presentes en una estructura química no se especifica, la estructura química pretende abarcar compuestos que contienen cualquier estereoisómero de cada centro quiral presente en la estructura química.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención pueden prepararse usando muchos métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, sin carácter limitativo, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diasterómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica en diasterómeros seguido de separación en forma cromatográfica de los diasterómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, y resolución enzimática.

La síntesis estereoespecífica normalmente incluye el uso de materiales ópticamente puros apropiados (enantioméricamente puros) o materiales sustanciales ópticamente puros y reacciones de síntesis que no producen racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de los compuestos, incluyendo mezclas racémicas, como resultado de una reacción de síntesis pueden separarse, por ejemplo, por técnicas cromatográficas como lo apreciarán aquellas personas con experiencia usual en la materia. La resolución cromatográfica de enantiómeros puede lograrse sobre resinas para cromatografía quiral, muchas de las cuales se encuentran disponibles en el mercado. En un ejemplo no limitativo, se coloca el racemato en solución y se

carga sobre la columna que contiene una fase fija quiral. Los enantiómeros pueden separarse a continuación por HPLC.

La resolución de enantiómeros también puede lograrse por conversión de enantiómeros en una mezcla en diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes pueden separarse por cromatografía en columna o cristalización/re-cristalización. Esta técnica es útil cuando los compuestos que desean separarse contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o unión covalente con el auxiliar quiral. Algunos ejemplos no limitativos de auxiliares quirales apropiados incluyen aminoácidos quiralmente puros, ácidos carboxílicos orgánicos ácidos organosulfónicos. Una vez que los diastereómeros se separan por cromatografía, los enantiómeros individuales pueden regenerarse. Con frecuencia, el auxiliar quiral puede recuperarse u usarse nuevamente.

Las enzimas, tales como esterases, fosfatasas o lipasas, pueden ser útiles para la resolución de los derivados enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, un derivado éster de un grupo carboxilo presente en los compuestos que desean separarse puede tratarse con una enzima que selectivamente hidroliza sólo uno de los enantiómeros en la mezcla. El ácido resultante enantioméricamente puro pueden separarse a continuación del éster no hidrolizado.

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

Un compuesto de esta invención puede poseer uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados. Todos los isómeros de enlaces dobles, tales como los isómeros cis (Z) y trans (E), y mezclas de los anteriores pretenden estar incluidos dentro del alcance de un compuesto mencionado salvo que se especifique de otro modo. Además, donde un compuesto existe en varias formas tautoméricas, el compuesto mencionado no se limita a cualquier tautómero específico, sino más bien pretende abarcar todas las formas tautoméricamente puras.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas de conformación estables que pueden ser susceptibles de separarse. La asimetría torsional debida a rotaciones restringidas alrededor de un solo enlace asimétrico, por ejemplo debido a impedimento estérico o hebras del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformadores. Los compuestos de la invención incluyen cada isómero de conformación de estos compuestos y mezclas de los anteriores.

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

Definiciones

Los compuestos de la presente invención se describen en general en este documento usando la nomenclatura estándar. Para el compuesto mencionado que tiene centros asimétricos, debe entenderse que todos los estereoisómeros del compuesto y mezclas de los anteriores se abarcan in la presente invención salvo que se especifique de otro modo. Algunos ejemplos no limitativos de estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, y cis-transisómeros. Donde el compuesto mencionado existe en varias formas tautoméricas, el compuesto pretende abarcar todas las formas tautoméricamente puras. Ciertos compuestos se describen en este documento con el uso de fórmulas generales que incluyen variables (por ej., R10, W1, A, L1, X, o Y). Salvo que se especifique de otro modo, cada variable dentro de dicha fórmula se define en forma independiente de cualquier otra variable, y cualquier variable que ocurra más de una vez en una fórmula se define en forma independiente en cada caso. Si los sustituyentes se describen como "seleccionados en forma independiente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona en forma independiente del otro. Cada sustituyente por lo tanto puede ser idéntico a, o diferente del(de los) otro(s) sustituyente(s).

La cantidad de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo puede indicarse por el prefijo "Cx-Cy," donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, "alquilo C1-C6" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Ilustrando en un sentido más amplio, cicloalquilo C3-C6 significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono en el anillo. Un prefijo unido a un sustituyente de componentes múltiples sólo se aplica al primer componente que sigue inmediatamente al prefijo. Para ilustrar, el término "alquilarilo" contiene dos componentes: alquilo y arilo. De este modo, por ejemplo, arilalquilo C1-C6 se refiere a un alquilo C1-C6 que se une al resto molecular de origen a través de un grupo arilo. Del mismo modo, alquilarilo C6-C10 se refiere a un grupo alquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo arilo C6-C10arilo. En forma similar, el prefijo "halo" en el haloalcoxilalquilo indica que el componente alcoxi se sustituye con uno o más radicales halógeno, mientras que el prefijo "halo" en el alcoxihaloalquilo indica que el componente alquilo se sustituye con uno o más radicales halógeno.

Quando se usan palabras para describir un elemento de unión entre dos otros elementos de una estructura química presentada, el componente que se describe más a la izquierda del elemento de unión es el componente que se une al elemento más de la izquierda en la estructura presentada. Para ilustrar, si la estructura química es X-L-Y y L se describe como metilariletilo, luego el químico sería X-metil-aril- etil-Y.

- 5 Si un elemento de unión en una estructura definida es una unión, luego el elemento de la izquierda en la estructura definida se une directamente al elemento del anillo en la estructura definida. Por ejemplo, si una estructura química se representa como X-L-Y y L se selecciona como una unión, luego la estructura química sería X-Y. Para brindar otro ejemplo, si un resto químico se representa como -L-X y L se selecciona como una unión, luego el resto químico sería -X. Para brindar aún otro ejemplo, si una estructura química se representa como X-L1-L2-Y, X-L1-L2-L3-Y o X-L1-L2-...-LN-Y, y L1, L2, L3,... LN se seleccionan como enlaces, luego la estructura química sería X-Y.

Quando una fórmula química se usa para describir un sustituyente, la línea de puntos sobre el lado derecho (o izquierdo) de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la(s) valencia(s) libre(s).

- 15 Si un sustituyente se describe como "sustituido," un radical no hidrogenado se encuentra en el lugar de uno o más radicales hidrógeno en un carbono, nitrógeno u oxígeno del sustituyente. De este modo, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en donde por lo menos un radical que no es hidrógeno se encuentra en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, el monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un radical fluoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales fluoro. Debe reconocerse que si hay dos o más sustituciones en un sustituyente, cada uno de los radicales que no son hidrógeno pueden ser idénticos o diferentes salvo que se indique de otro modo.

- 20 Un sustituyente es "susceptible de sustituirse" si comprende por lo menos un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno que se ha unido a uno o más átomos de hidrógeno.

- Si un sustituyente se describe como "sustituido en forma opcional", el sustituyente puede estar sustituido o no sustituido. Si un sustituyente se describe como sustituido en forma opcional con hasta una cantidad particular de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar o no sustituido, o sustituido por hasta esa cantidad particular de radicales que no son hidrógeno o por hasta la cantidad máxima de posiciones susceptibles de sustituirse en el sustituyente, cualquiera sea mejor. De este modo, por ejemplo, si un sustituyente se describe como a heteroaril sustituido en forma opcional con hasta tres radicales que no son hidrógeno, luego cualquier heteroarilo con menos de tres posiciones susceptibles de sustituirse se sustituirían en forma opcional por hasta sólo como tantos radicales que no son hidrógeno como tenga el heteroarilo posiciones susceptibles de sustituirse. Para ilustrar, el tetrazolilo (que sólo tiene una posición susceptible de sustituirse) se sustituiría en forma opcional con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar en forma adicional, si un nitrógeno amino se describe como sustituido en forma opcional con hasta dos radicales que no son hidrógeno, luego un nitrógeno amino primario será sustituido en forma opcional con hasta dos radicales que no son hidrógeno, en tanto que un nitrógeno amino secundario estará sustituido en forma opcional con hasta solamente un radical que no es hidrógeno.

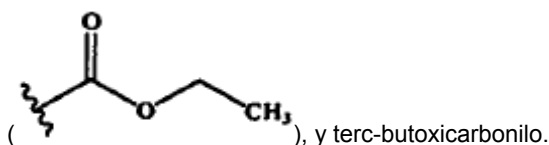
- 35 El término "alqueno" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y normalmente desde 2 hasta 20 átomos de carbono, más normalmente desde 2 hasta 8 átomos de carbono, e incluso más normalmente desde 2 hasta 6 átomos de carbono. Cada enlace doble carbono-carbono puede tener geometría tanto cis como trans del resto alqueno, con relación a grupos sustituidos en los carbonos de enlace doble. Algunos ejemplos no limitativos de dichos sustituyentes incluyen eteno (vinilo), 2-propeno, 3-propeno, 1,4-pentadieno, 1,4-butadieno, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-butenilo.

- 40 El término "alqueno" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Un grupo alqueno normalmente contiene 2 hasta 20 átomos de carbono, más normalmente desde 2 hasta 8 átomos de carbono, y incluso más normalmente desde 2 hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de grupos alqueno incluyen —C(H)=C(H)— , $\text{—C(H)=C(H)—CH}_2\text{—}$, $\text{—C(H)=C(H)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{—C(H)=C(H)—CH}_2\text{—}$, $\text{—C(H)=C(H)—CH(CH}_3\text{)—}$, y $\text{—CH}_2\text{—C(H)=C(H)—CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)—}$.

El término "alcoxi" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alquilo que se une al resto molecular de origen a través de un resto oxo (es decir, -O-alquilo). Algunos ejemplos no limitativos de dicho sustituyente incluyen metoxi (-O-CH₃), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

- 50 El término "alcoxilquilo" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno. Algunos ejemplos no limitativos de alcoxilquilo incluyen terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

- 55 El término "alcoxicarbonilo" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alcoxi que se une al resto molecular de origen a través de a carbonilo grupo (es decir, —C(O)—O— alquilo). Algunos ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo



El término “alcoxicarbonilamino” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a N(RaRb)—, donde RA es alquil—O-C(O)—, y RB es alquil—O-C(O)— o hidrógeno. RA y Rb pueden ser idénticos o diferentes.

5 El término “alcoxicarbonilaminoalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a N(RaRb)—alquileo—, donde RA es alquil—O-C(O)—, y RB es alquil—O-C(O)— o hidrógeno. RA y Rb pueden ser idénticos o diferentes.

10 [32] El término “alcoxicarbonilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alcoxicarbonilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alqueniilo. Algunos ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, sin carácter limitativo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 3-metoxi-3-oxopropilo, 3-etoxi-3-oxopropilo, 4-etoxi-2- (etoxicarbonil)-4-oxobutilo, 5-metoxi-5-oxopentilo, y 6-metoxi-6-oxohexilo.

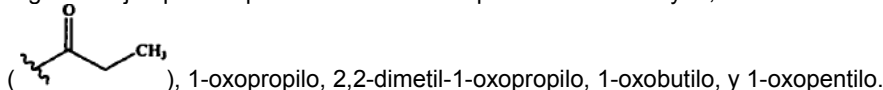
15 El término “alquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena recta o ramificada normalmente que contiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono, más normalmente desde 1 hasta 8 átomos de carbono, y incluso más normalmente desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, y octilo.

[33] El término “alquilamino” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a -NRARB, en donde RA es alquilo, y R0 es hidrógeno o alquilo. RA y RB pueden ser idénticos o diferentes. Por ejemplo, alquilamino C1-C6 se refiere a —NRARB, en donde RA es alquilo C1-C6, y RB es hidrógeno o alquilo C1-C6.

20 El término “alquilaminoalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a N(RaRb)—alquileo—, en donde RA es alquilo, y RB es hidrógeno o alquilo. RA y Rb pueden ser idénticos o diferentes. De este modo, alquilamino C1-C6 alquilo C1-C6 se refiere a N(RARB)—alquileo C1-C6—, en donde RA es alquilo C1- C6, y RB es hidrógeno o alquilo C1-C6.

25 El término “alquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquilo).

Algunos ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, acetilo, etilcarbonilo o



30 El término “alquilcarbonilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alquilcarbonilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alqueniilo. Algunos ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, sin carácter limitativo, 2-oxopropilo, 3,3- dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

El término “alquilcarboniloxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alquilcarbonilo que se une al resto molecular de origen a través de un resto oxo. Algunos ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, sin carácter limitativo, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

35 El término “alquilcarboniloxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alquilcarboniloxi que se une al resto molecular de origen a través un resto alquileo. Algunos ejemplos representativos de alquilcarboniloxialquilo incluyen, sin carácter limitativo, 2- (acetiloxi)etilo, 3-(acetiloxi)propilo, y 3-(propioniloxi)propilo.

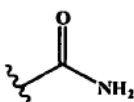
40 [34] Los términos “alquileo” o “alqueniilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) denotan un grupo divalente que deriva de una cadena de hidrocarbilo saturada, recta o ramificada normalmente que contiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono, más normalmente desde 1 hasta 8 átomos de carbono, y incluso más normalmente desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de alquileo incluyen, sin carácter limitativo, -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-, -CH2CH2CH2CH2-, y -CH2CH(CH3)CH2-.

45 El término “alquiniilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más uniones triples y normalmente desde 2 hasta 20 átomos de carbono, más normalmente desde 2 hasta 8 átomos de carbono, y incluso más normalmente desde 2 hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo.

Los términos “alquinileno” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refieren a un grupo hidrocarburo insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene por lo menos una unión triple carbono-carbono. Grupos alquinileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, $-C=C-$, $-C=C-CH_2-$, $-C=C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C=C-CH_2-$, $-C=C-CH(CH_3)-$, y $-CH_2-OC-CH(CH_2CH_3)-$.

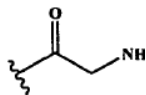
5 El término “amino” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-NH_2$. El término “amino monosustituido” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente amino en donde uno de los radicales hidrógeno está reemplazado por un sustituyente que no es hidrógeno. El término “amino di-sustituido” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente amino en donde ambos de los átomos de hidrógeno están reemplazados por sustituyentes que no son hidrógeno, que pueden ser idénticos o diferentes.

10 El término “aminocarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-NH_2$, que también puede presentarse como:

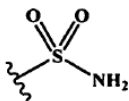


El término “aminoalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $—alquileo—NH_2$.

15 El término “aminoalquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)—alquileo—NH_2$. Por ejemplo, “aminometilcarbonilo” puede representarse como:



El término “aminosulfonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-S(O)_2-NH_2$, que también puede presentarse como:



20 El término “arilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un carbociclilo aromático que contiene desde 6 hasta 14 átomos de carbono en el anillo. Algunos ejemplos no limitativos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, antraceno, e indenilo. Un grupo arilo puede conectarse al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono susceptible de sustituirse del grupo.

25 El término “arilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno. Algunos ejemplos representativos de arilalquilo sustituido/no sustituido incluyen, sin carácter limitativo, bencilo, 4-(benciloxi)bencilo, 4- metoxibencilo, 4-hidroxibencilo, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropilo, 3-(fenoxi)bencilo, 3- (1,3-benzodioxol-5-il)propilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-naftilmetilo, 3,5-diterc-butil-2-hidroxibencilo, 3-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-(dimetilamino)bencilo, 4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilo, (6-metoxi-2-naftil)metilo, y 2-naft-2-iletilo.

30 [35] El término “arilalquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, arilalquil $-C(O)-$). Algunos ejemplos representativos de arilalquilcarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, 2- naftilacetilo y fenilacetilo.

35 El término “arilalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un resto oxo (es decir, arilalquil $-O-$). Algunos ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, sin carácter limitativo, 2-feniletotoxi, 3-naft-2-ilpropoxi, y 5-fenilpentiloxi.

[36] El término “arilalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno. Algunos ejemplos representativos de arilalcoxialquilo incluyen, sin carácter limitativo, benciloximetilo, 2- (benciloxi)etilo, y (2-feniletotoxi)metilo.

40 El término “arilalcoxycarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Algunos ejemplos representativos de arilalcoxycarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, benciloxycarbonilo, y naft-2-ilmetoxycarbonilo.

El término “arilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Algunos ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, benzilo y naftoilo.

45 El término “ariloxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilo que se une al resto molecular de origen a través de un resto oxo. Algunos ejemplos representativos de ariloxi sustituido/ no sustituido

incluyen, sin carácter limitativo, fenoxi, naftiloxi, 3- bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, y 3,5-dimetoxifenoxi.

El término “ariloxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo ariloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquenileno. Algunos ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, sin carácter limitativo, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-yloxipropilo, y fenoximetilo.

- 5 El término “ariloxicarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo ariloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo.

El término “ariltio” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo arilo que se une al resto molecular de origen a través de un átomo de azufre (es decir, aril—S—). Algunos ejemplos representativos de ariltio incluyen, sin carácter limitativo, feniltio, naftalen-1-iltio, y naftalen-2-iltio.

- 10 El término “ariltioalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a aril—S—alquileno—. Algunos ejemplos representativos de ariltioalquilo incluyen, sin carácter limitativo, (feniltio)metilo, 2-(feniltio)etilo, y 3-(feniltio)propilo.

El término “ariltioalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo ariltioalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxo.

- 15 El término “ariltioalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo ariltioalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquenileno.

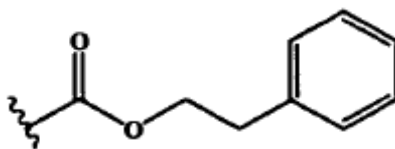
- Los términos “carbociclo” o “carbocíclico” o “carbociclilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refieren a un sistema anular saturado (por ej., “cicloalquilo”), parcialmente saturado (por ej., “cicloalquenilo” o “cicloalquinilo”) o completamente insaturado (por ej., “arilo”) que contiene cero átomos del anillo heteroatómico y normalmente desde 3 hasta 18 átomos de carbono en el anillo. “Átomos en el anillo” o “miembros en el anillo” son los átomos unidos juntos para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un anillo simple, o dos o más anillo fusionados, o anillos en puente o espiro. Un carbociclilo puede contener desde 3 hasta 14 miembros en el anillo (es decir, carbociclilo C3-C14, tales como cicloalquilo C3-C14), desde 3 hasta 10 miembros en el anillo (es decir, carbociclilo C3-C10, tales como cicloalquilo C3-C10), desde 3 hasta 8 miembros en el anillo (es decir, carbociclilo C3-C8, tales como C3-C8), desde 3 hasta 6 miembros en el anillo (es decir, carbociclilo C3-C6, tales como cicloalquilo C3-C6), desde 4 hasta 10 miembros en el anillo (es decir, carbociclilo C4-C10, tales como cicloalquilo C4-C10 y cicloalquenilo C4-C10), desde 4 hasta 8 miembros en el anillo (es decir, carbociclilo C4-C8, tales como cicloalquilo C4-C8 y cicloalquenilo C4-C8), o desde 5 hasta 7 miembros en el anillo (es decir, C5-C7 carbociclilo, tales como cicloalquilo C5-C7, cicloalquenilo C5-C7 y fenilo). Un carbociclilo sustituido pueden tener cualquier geometría cis o trans. Algunos ejemplos representativos de grupos carbociclilo incluyen, sin carácter limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, indenilo, isoindenilo, biciclodecanilo, antraceno, fenantreno, benzonafeno (también conocido como “fenalenilo”), decalinilo, y norpinanilo. Un grupo carbociclilo puede unirse al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono susceptible de sustituirse del grupo.

- El término “carbociclilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquenileno. Por ejemplo, carbociclil C3-C10 alquilo C1-C6 alquilo se refiere a un grupo carbociclilo C3-C10 que se une al resto molecular de origen a través de alquileno C1-C6. Del mismo modo, el carbociclil C5-C7 alquilo C1-C6 se refiere a un grupo carbociclilo C5-C7 grupo que se une al resto molecular de origen a través de alquileno C1-C6.

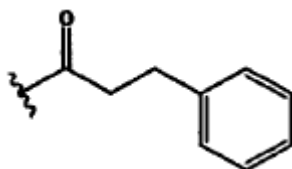
- El término “carbociclilalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxo (es decir, carbociclil—alquileno—O—). Por ejemplo, carbociclil C3-C10 alcoxi C1-C6 se refiere a un grupo carbociclil C3-C10 alquilo C1-C6 que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxo. Del mismo modo, un grupo carbociclil C5-C7 alcoxi C1-C6 grupo se refiere a un grupo carbociclil C5-C7 alquilo C1-C6 grupo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxo.

- El término “carbociclilalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileno (es decir, carbociclil—alquileno—O—alquileno—). Por ejemplo, carbociclil C3-C10 alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 se refiere a un grupo carbociclil C3-C10 alcoxi C1-C6 que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileno C1-C6.

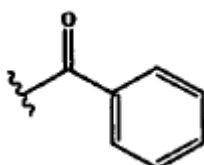
- El término “carbociclilalcoxicarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, —C(O)—O—alquileno—carbociclilo). Por ejemplo, C3-Ciocabociclil[C]- C6alcoxicarbonilo se refiere a un grupo carbociclil C3-C10 alcoxi C1-C6 que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Como ejemplo no limitativo, “feniletoxicarbonilo” puede representarse como:



El término “carbociclilalquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, $-\text{C}(\text{O})-\text{alquileo}-\text{carbociclilo}$). Por ejemplo, “feniletalcarbonilo” puede representarse como:



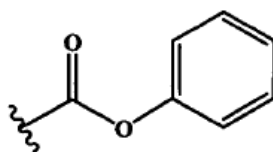
5 El término “carbociclilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, $\text{carbociclil}-\text{C}(\text{O})-$). Por ejemplo, “fenilcarbonilo” puede representarse como:



10 El término “carbocicliloxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un resto oxo (es decir, $\text{carbociclil}-\text{O}-$).

El término “carbocicliloxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbocicliloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, $\text{carbociclil}-\text{O}-\text{alquileo}-$).

15 El término “carbocicliloxicarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbocicliloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{carbociclilo}$). Por ejemplo, “feniloxicarbonilo” puede representarse como:



El término “carbociclilitio” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un átomo de azufre (es decir, $\text{carbociclil}-\text{S}-$).

20 El término “carbociclilitioalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a $\text{carbociclil}-\text{alquileo}-\text{S}-$.

El término “carbociclilitioalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a $\text{carbociclil}-\text{alquileo}-\text{S}-\text{alquileo}-$.

25 El término “carbociclilitioalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilitio que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, $\text{carbociclil}-\text{S}-\text{alquileo}-$).

[37] El término “carbociclilcarbociclilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de otro grupo carbociclilo (es decir, $\text{carbociclil}-\text{carbociclil}-$). Por ejemplo, carbociclil C3-C10 carbociclilo C5-C7 se refiere a un grupo carbociclilo C3-C10 que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbociclilo C5-C7carbociclilo grupo (es decir, $\text{carbociclil C3-C10}-\text{carbociclilo C5-C7}-$).

30 El término “carbociclilcarbociclilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilcarbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo.

35 El término “carbociclilalcoxycarbociclilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere un $\text{carbociclil}-\text{alquileo}-\text{O}-\text{carbociclil}-\text{alquileo}-$. Por ejemplo, carbociclil C3-C10 alcoxi C1-C6 carbociclil C5-C7 alquilo C3-C4 se refiere a $\text{carbociclil C3-C10}-\text{alquileo C1-C6}-\text{O}-\text{carbociclil C5-C7}-\text{alquileo C3-C4}$.

El término “(carbociclilalquil)carbociclilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere un carbociclil—alquileo—carbociclil—alquileo—. Por ejemplo, carbociclil C3-C10 alquil C1-C6 carbociclil C5-C7 alquilo C3-C4 se refiere a carbociclil C3-C10—alquileo C1-C6—carbociclil C5-C7—alquileo C3-C4—.

5 El término “carbociclilalcoxiheterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a carbociclil—alquileo—O—heterociclil—alquileo—.

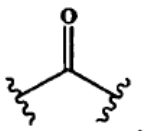
El término “carbociclilcarbonilheterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a carbociclil—C(O)—heterociclil—alquileo—.

El término “carbociclilheterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a carbociclil—heterociclil—alquileo—.

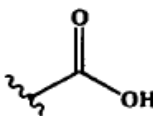
10 El término “carbociclilcarbonilcarbociclilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a carbociclil—C(O)—carbociclil—alquileo—. Por ejemplo, carbociclilcarbonil C1-C10C carbociclil C4-C8 alquilo C1-C6 se refiere a carbociclil C3-C10—C(O)—carbociclil C4-C8—alquileo C1-C6—.

El término “(carbociclilalquil)heterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a carbociclil—alquileo—heterociclil—alquileo—.

15 El término “carbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a -C(O)-, que también puede presentarse como:



El término “carboxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-OH, que también puede presentarse como:



20 El término “carboxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carboxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo. Algunos ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, sin carácter limitativo, carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxipropilo.

25 El término “amino cíclico” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un resto heterociclilo que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo, donde el resto de los átomos en el anillo es carbono y en forma opcional nitrógeno o azufre. Algunos ejemplos no limitativos de dichos restos incluyen grupos piperidinilo, piperazinilo, y tiazina.

30 El término “cicloalqueno” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente carbociclilo parcialmente insaturado, no aromático que tiene cero miembros heteroatómicos en el anillo y normalmente desde 4 hasta 18 miembros carbono en el anillo. Algunos ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, sin carácter limitativo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y octahidronaftalenilo.

35 El término “cicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo carbociclilo saturado que contiene cero miembros heteroatómicos en el anillo y normalmente desde 3 hasta 18 miembros carbono en el anillo. Algunos ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decalinilo y norpinanilo.

El término “cicloalquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo cicloalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo.

El término “ciano” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -CN, el cual puede representarse como



40 El término “dialquilamino” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a -NRaRb, en donde RA y Rb se seleccionan en forma independiente de grupos alquilo.

El término “dialquilaminocarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo dialquilamino

que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, $N(\text{RaRb})-\text{C}(\text{O})-$, en donde RA y RB se seleccionan en forma independiente de grupos alquilo).

El término "formilo" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

5 El término "halógeno" o "halo"(sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical flúor (que puede representarse como -F), radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br), o radical yodo (que puede representarse como -I).

10 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual el prefijo está unido se sustituye con uno o más radicales halógeno seleccionados en forma independiente. Por ejemplo, "haloalquilo" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente alquilo en donde por lo menos un radical hidrógeno se reemplaza con un radical halógeno. Algunos ejemplos no limitativos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Ilustrando en un sentido más amplio, "haloalcoxi" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente alcoxi en donde por lo menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Algunos ejemplos no limitativos de haloalcoxi sustituyentes incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi"), y 1,1,1-trifluoroetoxi. Debe reconocerse que si un sustituyente se sustituye por más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (salvo que se indique de otro modo).

20 El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al cual el prefijo está unido se reemplaza con radicales halógeno seleccionados en forma independiente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente se reemplaza con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo normalmente identificará el radical halógeno. De este modo, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al cual el prefijo está unido se sustituye con un radical flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo en donde un radical flúor se encuentra en el lugar de cada radical hidrógeno. Algunos ejemplos no limitativos de perfluoroalquilo sustituyentes incluyen trifluorometil ($-\text{CF}_3$), perfluoroisopropilo, perfluorobutilo, perfluorodecilo, y perfluorododecilo. Para ilustrar en forma adicional, el término "perfluoroalcoxi" significa un sustituyente alcoxi en donde cada radical hidrógeno se reemplaza con un radical flúor. Algunos ejemplos no limitativos de perfluoroalcoxi sustituyentes incluyen trifluorometoxi ($-\text{O}-\text{CF}_3$), perfluoroisopropoxi, perfluorobutoxi, perfluorodecoci, y perfluorododecoci.

30 Los términos "heterociclo" o "heterociclo" o "heterociclilo" (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refieren a un sistema anular saturado (por ej., "heterocicloalquilo"), parcialmente insaturado (por ej., "heterocicloalqueno" o "heterocicloalquino") o completamente insaturado (por ej., "heteroarilo") que normalmente contiene desde 3 hasta 18 átomos en el anillo, donde por lo menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), donde el resto de los átomos en el anillo se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en carbono; nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterociclilo puede estar ligado al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno susceptible de sustituirse en el grupo, siempre que se produzca una molécula estable.

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

55 Un heterociclilo también puede incluir, sin limitación, dos o más anillos fusionados juntos, tales como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8] naftiridinilo, y [1,6] naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizínilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, y pirido[4,3-b]-piridinilo), piridopirimidina, y pteridinilo. Otros ejemplos no limitativos de heterociclilos de anillo fusionados incluyen heteroarilos fusionados con benzo, tales como indolilo, isoindolilo, indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como

“benzpirazolilo”), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como “1-benzazinilo”) y isoquinolinilo (también conocido como “2-benzazinilo»), ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (también conocido como “1,2-benzodiazinilo”) y quinazolinilo (también conocido como “1,3-benzodiazinilo))), benzopiranoilo (incluyendo “cromenilo” y “isocromenilo”), benzotiofuranilo (también conocido como “tiocromenilo”), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como “bencisoxazolilo”), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como “cumaronilo”), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como “benzotiofenilo”, “tionaftenilo”, y “benzotiofuranilo”), isobenzotienilo (también conocido como “isobenzotiofenilo”, “isotionaftenilo”, y “isobenzotiofuranilo”), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1.3.2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, y 3,1,4-benzoxazinilo), bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo y 1,4-bencisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo, y acridinilo.

El término heterociclilo “de anillo doble fusionado” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa a saturado, parcialmente saturado, o aromático heterociclilo que contiene dos anillo fusionados. Algunos ejemplos no limitativos de heterociclilos de anillo doble fusionado incluyen naftiridinilo (incluyendo [1,8] naftiridinilo, y [1,6] naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizínilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, piridopiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranoilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

Un heterociclilo pueden comprender uno o más átomos de azufre como miembros en el anillo; y en algunos casos, el(los) átomo(s) de azufre se oxidan para obtener SO o SO₂. El(los) heteroátomo(s) de nitrógeno en un heterociclilo puede o no cuaternizarse, o puede o no oxidarse para formar un N-óxido. Además, el(los) heteroátomo(s) de nitrógeno pueden o no estar N-protegidos.

Como se usa en este documento, la cantidad de átomos en el anillo en un resto heterociclilo puede identificarse por el prefijo “Mx-My” donde x es el mínimo e y es la cantidad máxima de átomos en el anillo en el resto heterociclilo.

El término “heterocicloalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterocicloalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxo.

El término “heterocicloalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterocicloalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heterociclilo—alquileo—O—alquileo—).

El término “heterocicloalcoxycarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterocicloalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, heterociclilo—alquileo—O—C(O)—).

El término “heterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un heterociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (por ej., heterocicloC1-C6alquilo).

El término “heterocicloalquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterocicloalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, —C(O)—alquileo—heterociclilo).

El término “heterocicloalcoxycarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un heterociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-heterociclilo).

Los términos “heterocicliloxi” o “(heterociclo)oxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxo.

El término “(heterociclo)oxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterocicliloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heterociclilo—O—alquileo—).

El término “(heterociclo)oxycarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo (heterociclo)oxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, heterociclilo—O—C(O)—).

El término “heterocicloalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un heterociclilo que se une al resto molecular de origen a través de —S—.

El término “heterocicloalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclilo—alquileo—S—.

El término “heterocicloalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclilo—alquileo—S—alquileo—.

El término “heterociclotioalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterociclotio que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heterocicliil—S—alquileo—).

El término “heterociclocarbociclilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un heterociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbociclilo (es decir, heterociclo—carbociclilo—).

5 El término “heterociclocarbocicliilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heterociclocarbociclilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heterocicliil—carbocicliil—alquileo—).

El término “(heterociclo)alcoxicarbocicliilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—alquileo—O—carbocicliil—alquileo—.

10 El término “(heterociclo)carbonilcarbocicliilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—C(O)—carbocicliil—alquileo—.

El término “(heterociclo)heterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—heterociclo—alquileo—.

15 El término “(heterociclo)alcoxiheterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—alquileo—O—heterociclo—alquileo—.

El término “(heterociclo)carbonilheterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—C(O)—heterociclo—alquileo—.

El término “(heterocicloalquil)carbocicliilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—alquileo—carbocicliil—alquileo—.

20 El término “(heterocicloalquil)heterocicloalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heterociclo—alquileo—heterociclo—alquileo—. De este modo, por ejemplo, (heterociclo M3- M10 alquilo C1-C6)heterociclo M5-M6 alquilo C1-C3 significa heterociclo M3-M10 —alquileo C1-C6—heterociclo M5-M6— alquileo C1-C3—.

25 El término “heteroarilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo aromático normalmente que contiene desde 5 hasta 18 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un anillo simple, o dos o más anillos fusionados. Algunos ejemplos no limitativos de heteroarilos de cinco miembros incluyen imidazolilo; furanilo; tiofenilo (o tienilo o tiofuranilo); pirazolilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; 1,2,3, 1,2,4-, 1,2,5-, y 1,3,4-oxadiazolilo; y isotiazolilo. Algunos ejemplos no limitativos de heteroarilos de seis miembros incluyen piridinilo; pirazinilo; pirimidinilo; piridazinilo; y 1,3,5-, 1,2,4-, y 1,2,3-triazinilo. Algunos ejemplos no limitativos de heteroarilos del anillo fusionado de 6/5 miembros incluyen benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo. Algunos ejemplos no limitativos de heteroarilos del anillo fusionado de 6/6 miembros incluyen quinolinilo; isoquinolinilo; y benzoxazinilo (incluyendo cinnolinilo y quinazolinilo).

30 El término “heteroarilalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un heteroarilalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo oxi (es decir, heteroaril—alquileo—O—). Algunos ejemplos representativos de heteroarilalcoxi incluyen, sin carácter limitativo, 2-piridin-3-iletoxi, 1,3-tiazol-5-ilmetoxi, 3-quinolin-3-ilpropoxi, y 5-piridin-4-ilpentiloxi.

35 [38] El término “heteroarilalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heteroaril—alquileo—O—alquileo—). Algunos ejemplos representativos de heteroarilalcoxialquilo incluyen, sin carácter limitativo, (2-piridin-3-iletoxi)metilo, (3-quinolin-3-ilpropoxi)metilo, (1,3-tiazol-5-ilmetoxi)metilo, y 2-(5-piridin-4-ilpentiloxi)etilo.

40 El término “heteroarilalcoxicarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, heteroaril—alquileo—O—C(O)—). Algunos ejemplos representativos de heteroarilalcoxicarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, (2-piridin-3-iletoxi)carbonilo, (3-quinolin-3-ilpropoxi)carbonilo, 2- (1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonilo, y (5-piridin-4-ilpentiloxi)carbonilo.

45 El término “heteroarilalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo. Algunos ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, sin carácter limitativo, 3-quinolinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4- piridinilmetilo, 1 H-imidazol-4-ilmetilo, 1 H-pirrol-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, y 2- pirimidin-2-ilpropilo.

50 El término “heteroarilalquilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilalquilo que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, heteroaril—alquileo—C(O)—).

El término “heteroarilcarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilo que

se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Algunos ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, sin carácter limitativo, piridin-3-ilcarbonilo, (1,3-tiazol-5-il)carbonilo, y quinolin-3-ilcarbonilo.

- 5 El término “heteroariloxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilo que se une al resto molecular de origen a través de un resto oxo. Algunos ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, sin carácter limitativo, piridin-3-iloxi, y quinolin-3-iloxi.

El término “heteroariloxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroariloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heteroaril—O—alquileo—).

- 10 El término “heteroariloxicarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroariloxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo (es decir, heteroaril—O—C(O)—).

El término “heteroariltio” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroarilo que se une al resto molecular de origen a través de —S—.

El término “heteroariltioalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heteroaril—alquileo—S—.

- 15 El término “heteroariltioalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a heteroaril—alquileo—S—alquileo—.

El término “heteroariltioalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo heteroariltio que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, heteroaril—S—alquileo—).

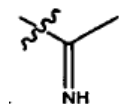
El término “hidrógeno” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un radical hidrógeno, y puede representarse como -H.

- 20 El término “hidroxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a —OH.

El término “hidroxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente alquilo en donde uno o más radical hidrógenos se reemplazan con —OH. Algunos ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, sin carácter limitativo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3- hidroxipropilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.


- 25 El término “ceto” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical oxo, y puede representarse como =O.

El término “iminoalquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un radical de la fórmula



, en donde el H puede sustituirse en forma opcional con alquilo o hidroxi, en cuyo caso el sustituyente sería alquiliminoalquilo o hidroximinoalquilo, respectivamente.

El término “nitro” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa —NO₂.

- 30 El término “oxo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un resto =O (es decir, ).

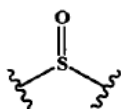
El término “oxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa —O—.

El término “propargilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa el radical monovalente representado como: -CH₂-CH≡CH.

- 35 El término “sulfonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)₂-, que también puede presentarse como:



El término “sulfino” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)-, que también puede presentarse como:



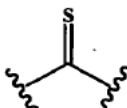
- 40 El término “tio” o “tia” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa —S—.

El término “tiol,” “mercapto” o “sulfhidrilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente sulfhidrilo, (es decir, —SH). De este modo, por ejemplo, tiolalquilo significa un sustituyente alquilo en donde uno o más radical hidrógenos se reemplazan con —SH, mientras que alquiltio significa alquil—S-.

5 El término “tioalcoxi” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo alquilo que se une al resto molecular de origen a través de —S—. Algunos ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, sin carácter limitativo, metiltio, etiltio, y butiltio.

El término “tioalcoxialquilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un grupo tioalcoxi que se une al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo (es decir, alquil—S—alquileo—).

10 El término “tiocarbonilo” (sólo o en combinación con otro(s) término(s)) significa a carbonilo en donde el átomo de oxígeno se ha reemplazado con un azufre. Dicho sustituyente puede representarse como -C(S)-, y también puede representarse como:



El término “aceptables desde el punto de vista farmacéutico” se usa como adjetivo para significar que el sustantivo modificado es apropiado para usar como producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico.

15 El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad total de cada principio activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, por ej. una reducción de la carga viral.

20 El término “prodroga” se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos susceptibles de descomponerse química o metabólicamente, y se tornan, por solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Una prodroga de un compuesto puede formarse en un modo convencional por reacción de un grupo funcional del compuesto (tales como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo). El derivado de prodroga con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación prolongada en el organismo de un mamífero (véase, Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Las prodrogas incluyen derivados ácidos muy conocidos para los practicantes del arte, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido de origen con un alcohol apropiado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido de origen con una amina apropiada. Algunos ejemplos de prodrogas incluyen, sin carácter limitativo, acetato, formiato, benzoato u otros derivados acilados de alcohol o grupos funcionales amina dentro de los compuestos de la invención.

30 El término “solvato” se refiere a la asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física con frecuencia incluye unión de hidrógeno. En algunos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en el retículo de cristal del sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto los solvatos de fase en solución como solvatos susceptibles de aislarse. Los solvatos ejemplificativos incluyen, sin carácter limitativo, hidratos, etanolatos, y metanolatos.

35 El término “quiral” se refiere a moléculas que no tiene un plano de simetría y por lo tanto no pueden superponerse en su imagen espejo. Una molécula quiral puede existir en dos formas, una sobre la derecha y una sobre la izquierda.

El término “estereoisómero” se refiere a isómeros que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero tienen diferentes disposiciones tridimensionales. El término estereoisómero incluye, por ejemplo, enantiómeros y diasterómeros.

40 El término “isómero cis-trans” se refiere a estereoisómeros que difieren en su estereoquímica alrededor de un enlace doble o anillo. Los isómeros cis-trans también se llaman isómeros geométricos.

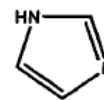
El término “enantiómero” se refiere a estereoisómeros de una sustancia quiral que tiene una relación de imagen espejo.

El término “diasterómero” se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros, o imágenes espejo entre sí.

45 El término “mezcla racémica” se refiere a una mezcla que consiste en partes iguales (+) y (-) enantiómeros de una sustancia quiral. Aunque las moléculas individuales son quirales, las mezclas racémicas son ópticamente inactivas.

El término “tautómero” se refiere a isómeros que pueden convertirse entre sí. Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros porque se inter-convierten por tratamiento con ácido o con base.

El término “isómero de posición” se refiere a cualquiera de dos o más isómeros constitucionales que difieren en la posición de un sustituyente particular o grupo. Los grupos funcionales pueden unirse en posiciones no equivalentes



en su estructura en un esqueleto de carbono. Por ejemplo, [1,3] imidazol, presentado como



imidazol, presentado como

El término “grupo protector N” o “N protegido” se refiere a aquellos grupos capaces de proteger un grupo amino contra reacciones indeseables. Los grupos N protectores usados comúnmente se describen en Greene and Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora a este documento a modo de referencia en su totalidad. Algunos ejemplos no limitativos de grupos protectores N incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2- cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 3-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, o 4-nitrobenzoilo; sulfonilo grupos tales como bencensulfonilo o p- toluensulfonilo; sulfenilo grupos tales como fenilsulfenilo (fenil-S-) o trifenilmetilsulfenilo (tritol-S-); sulfínilo grupos tales como p-metilfenilsulfínilo (p-metilfenil-S(O)-) o t-butilsulfínilo (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p- metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t- butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, alililoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitro- fenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, o feniltiocarbonilo; grupos alquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, o benciloximetilo; p-metoxifenilo; y sililo grupos tales como trimetilsililo. Los grupos protectores de N preferidos incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

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

AcOH = ácido acético

25 atm = atmósferas

Boc = N-t-butoxicarbonilo (grupo protector)

CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol

CH₂Cl₂ = cloruro de metileno (diclorometano)

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

30 DCE= 1,2-dicloroetano

DEAD = dietil azodicarboxilato

DMA = N-N-dimetilacetamida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

35 DMSO = dimetilsulfóxido

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

EMME = éster dietílico del ácido 2-etoximetilen-malónico

Et₃N = trietilamina

Éter = éter dietílico

40 EtI = yoduro de etilo

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

Fe = hierro

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

Cloruro de Fmoc = cloroformiato de 9-fluorenilmetil

HOBt = N-Hidroxibenzotriazol

Base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina

IPA = alcohol isopropílico

5 K₂CO₃ = carbonato de potasio

KOH = hidróxido de potasio

LDA = diisopropilamina de litio

MeOH = metanol

MsCl = cloruro de metansulfonilo

10 NaH = hidruro de sodio

NH₂OH·HCl = hidrocloreuro de hidroxilamina

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

Mg₂SO₄ = sulfato de magnesio

Na₂SO₄ = sulfato de sodio

15 NH₃ = amoníaco

NH₄Cl = cloruro de amonio

NH₄OH = hidróxido de amonio

PG = grupo protector tales como Boc- o Troc-

POCl₃ = oxicluro de fósforo

20 R-MgCl = Reactivo de Grignard

R-I = yoduro de alquilo o yoduro de alquilo sustituido

SnCl₂ = Cloruro estañoso (cloruro de estaño (II))

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

25 TLC = cromatografía de fase delgada

Anhídrido Tríflico = anhídrido trifluorometansulfónico

Troc = 2,2,2-tricloroetoxicarbonil- (grupo protector)

Métodos de Síntesis Generales y Ejemplos

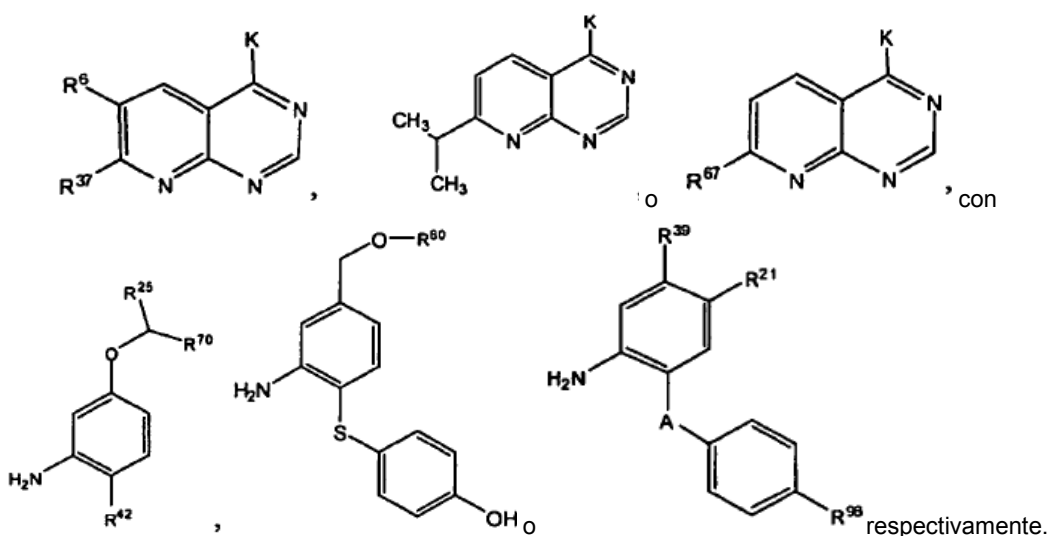
30 Los siguientes métodos de síntesis y esquemas ilustran los métodos generales por medio de los cuales pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuente comerciales o prepararse con el uso de métodos muy conocidos por aquellos con experiencia usual en la materia. A modo de ejemplo, pueden usarse vías de síntesis similares a las que se muestran a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la materia de la química de síntesis orgánica o variaciones sobre ella, como lo apreciarán aquellas personas experimentadas en la materia.

35 La presente invención pretende abarcar compuestos preparados por procesos de síntesis o procesos metabólicos. Los procesos metabólicos incluyen aquellos que ocurren en el cuerpo humano o animal (in vivo), o aquellos que ocurren in vitro.

40 Si un sustituyente descrito aquí no es compatible con los métodos de síntesis de esta invención, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector apropiado que es estable a las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector puede retirarse en cualquier punto apropiado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermediario deseado o compuesto de origen. Los grupos protectores apropiados y métodos para proteger o desproteger sustituyentes son muy conocidos en la materia, algunos ejemplos de los cuales pueden encontrarse en Greene and Wuts, supra.

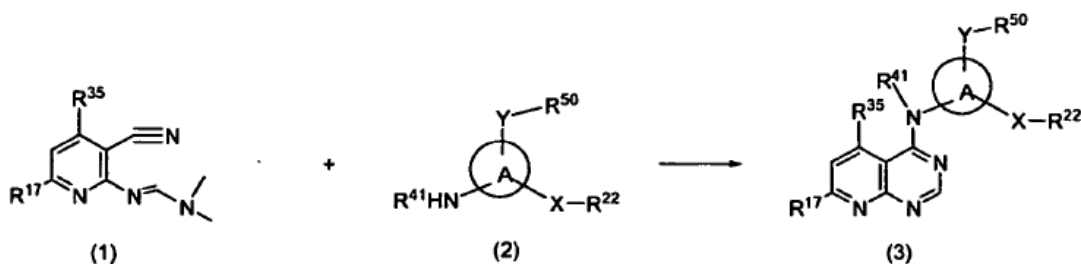
Preparación de los compuestos de Fórmulas I- VIII

45 Los Compuestos de Fórmulas II, III y VII pueden prepararse haciendo reaccionar



5 La síntesis de los compuestos de Fórmulas II, III y VII se ejemplifica en los Esquemas 1- 6 hasta el grado aplicable, mientras que la síntesis de los compuestos comparativos de Fórmulas I, IV-VI y VIII se ejemplifica en los Esquemas 1-8 hasta el grado aplicable.

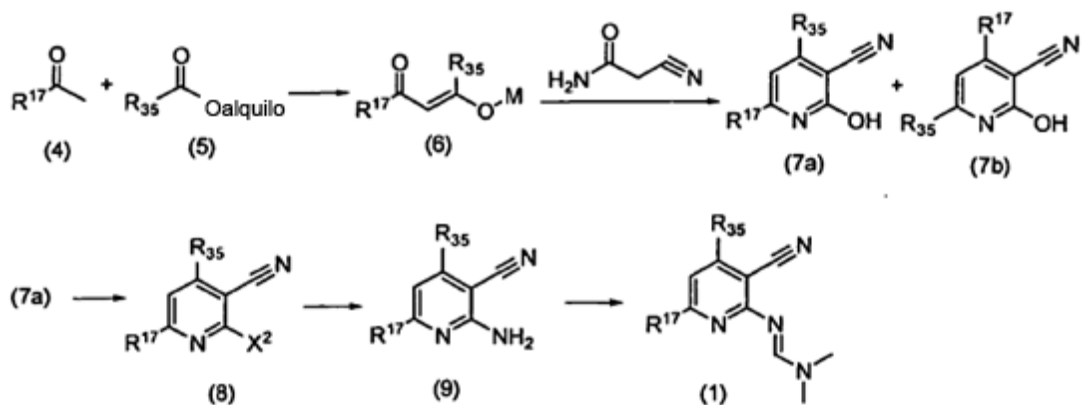
Esquema 1



10 Las Aminas de Fórmula (2) en donde R41 es hidrógeno puede tratarse con compuestos N,N- dimetilformamida de Fórmula (1) en presencia de un ácido tales como, aunque sin limitarse a, ácido acético, a temperatura elevada (por ejemplo, desde alrededor de 80 °C hasta alrededor de 150 °C), produciendo por lo tanto compuestos de Fórmula (3). El ácido acético puede funcionar como un solvente. Otros solventes apropiados también pueden usarse en la reacción.

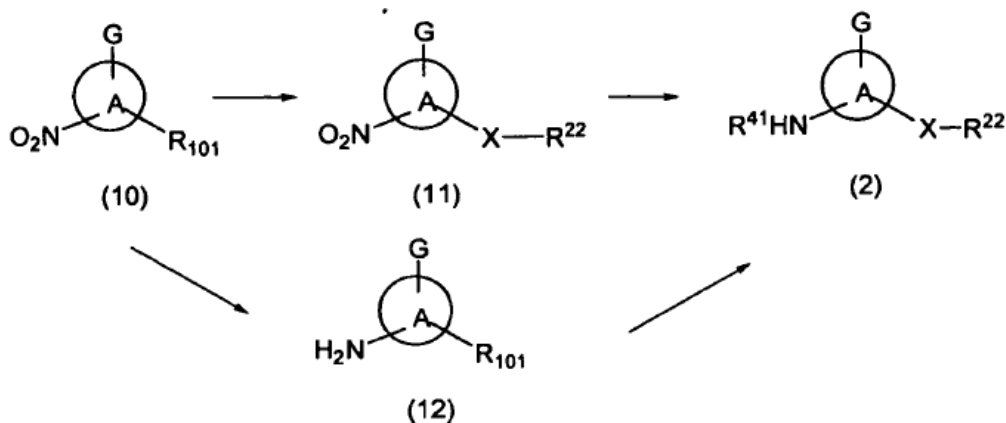
15 La N alquilación de los compuestos de Fórmula (2) en donde R41 es hidrógeno provee la fórmula (2) o (3) en donde R41 es alquilo. Este proceso puede facilitarse con un reactivo de alquilación de Fórmula R41X1 en donde X1 es halógeno, tosilato, triflato o mesilato, en presencia de una base tales como, aunque sin limitarse a, una base orgánica tales como trietilamina o diisopropilamina, o una base inorgánica tales como carbonato de sodio, cesio o potasio, en un solvente apropiado, y a una temperatura que oscila desde alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor de 100°C.

Esquema 2



La preparación de los compuestos N,N-dimetilformamidina de Fórmula (1) puede lograrse como se describe en el Esquema 2. Las cetonas de Fórmula (4) y ésteres de Fórmula (5), en presencia de una base tal como, aunque sin limitarse a, yoduro de sodio o potasio (o metal de sodio) a alrededor de 0°C en un solvente apropiado tales como, aunque sin limitarse a, éter dietílico, proveen una sal de Fórmula (6) en donde M es potasio o sodio. El tratamiento de fórmula (6) con 2-cianoacetamida en presencia de acetato de piperidina, a alrededor del reflujo da los nitrilos de Fórmula (7a) y (7b). Los regioisómeros (7a) y (7b) pueden separarse en este punto o más tarde en la vía de síntesis, usando técnicas de purificación conocidas por los expertos en el arte. Los Compuestos de Fórmula (7a) pueden o bien convertirse en compuestos de Fórmula (8) en donde X² es Cl por tratamiento con oxiclورو de fósforo o en compuestos de Fórmula (8) en donde X² es Br por tratamiento con bromuro de tetrabutilamonio y pentóxido de fósforo en un solvente apropiado, a reflujo. Una solución de los compuestos de Fórmula (8) en donde X² es Cl o Br y amoníaco líquido se hacen reaccionar en un recipiente sellado a alta presión a temperatura elevada, por ejemplo, a alrededor de 130°C para proporcionar compuestos de Fórmula (9). Los Compuestos de Fórmula (9) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal en un solvente tal como, aunque sin limitarse a, tolueno, a reflujo producen los compuestos N,N-dimetilformamidina de Fórmula (1).

Esquema 3



Los Compuestos de Fórmula (2) en donde R₄₁ es hidrógeno y X es O, o S, pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (10) de acuerdo con el Esquema 3, en donde R₁₀₁ es un grupo saliente tales como, aunque sin limitarse a, halógeno, triflato o mesilato (los últimos dos pueden prepararse a partir del correspondiente alcohol usando metodologías conocidas por una persona con experiencia en la materia), por medio de una síntesis de dos etapas, es decir, reducción del grupo nitro seguido de desplazamiento de R₁₀₁, o desplazamiento de R₁₀₁ seguido de reducción del grupo nitro.

El desplazamiento de R₁₀₁ con R₂₂XH en donde X es O, o S puede facilitarse en presencia de una base apropiada tales como, aunque sin limitarse a, carbonato o bicarbonato de potasio, cesio o sodio, o yoduro de sodio o potasio, y en forma opcional en presencia de 18-crown-6, a temperatura elevada. La reacción en general puede realizarse en un solvente tales como, aunque sin limitarse a, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor de 180 °C. La reacción en general puede realizarse en un solvente tales como, aunque sin limitarse a, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor de 180 °C. La reacción también puede conducirse en un horno

de microondas. Se aprecia que los compuestos de fórmula (11) también pueden obtenerse a partir de la reacción de Fórmula (10) en donde R101 es —X—H con compuestos de Fórmula R22X3 en donde X3 es un grupo saliente tales como, aunque sin limitarse a, halógeno, triflato o mesilato, con el uso de las condiciones de reacción mencionadas con anterioridad. Las reacciones de desplazamiento también pueden efectuarse en presencia de un catalizador de metal tales como, aunque sin limitarse a, metal de cobre, CuI, o acetato de paladio, en forma opcional en presencia de un ligando tales como, aunque sin limitarse a, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'- binaftilo o tri-terc-butilfosfina, y en forma opcional en presencia de una base tales como, aunque sin limitarse a, piridina, trietilamina, terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio, o hidruro de sodio. La reacción se realiza en general a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor de 180 °C, en un solvente tales como, aunque sin limitarse a, tolueno o N,N-dimetilformamida.

La reducción del grupo nitro puede lograrse por el tratamiento del compuesto nitro con un agente reductor tales como, aunque sin limitarse a, cloruro de amonio / limadura de hierro o cloruro de estaño (II), en un solvente apropiado.

Se apreciará, además, que los compuestos de Fórmula (10) también pueden convertirse en compuestos de Fórmula (2) primero por reducción del grupo funcional nitro, seguido de la reacción de desplazamiento, con el uso de condiciones de reacción como se describió con anterioridad en este documento.

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

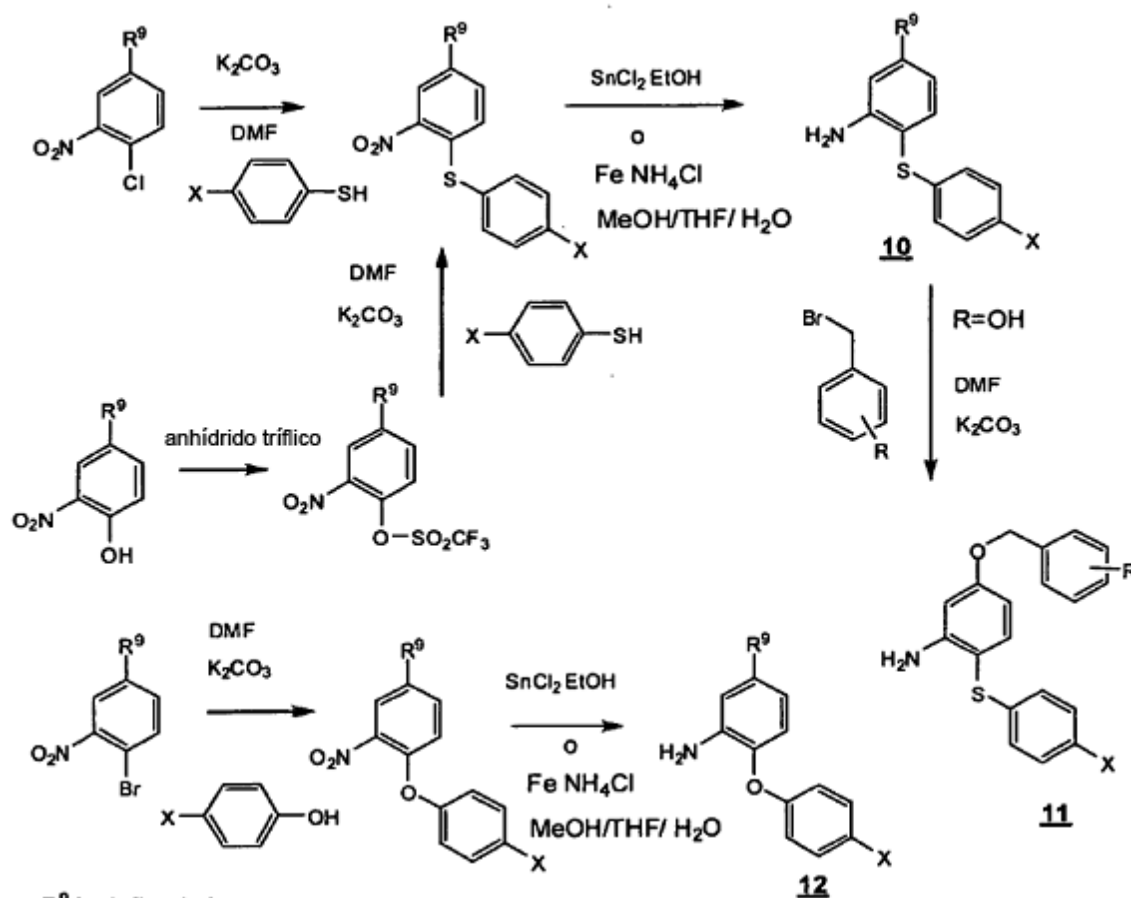
Es posible una amplia variedad de agentes de acoplamiento aminofenilo. Los agentes en el Esquema 4 son ejemplificativos de esta variedad.

En una preparación típica, un compuesto 2-cloro-nitrobenceno sustituido en dimetilformamida (DMF) se trata con un tiofenolato de sodio a alrededor de 50°C durante alrededor de 2 horas, se enfría y se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto 2-fenilsulfanil-nitrobenceno sustituido. Este compuesto nitrobenceno se reduce luego con cloruro de estaño (SnCl₂) o hierro (Fe) en etanol. La mezcla de reacción se ajusta hasta un pH 12 con hidróxido de sodio 1 N, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto 2-fenilsulfanil-aminobenceno sustituido 10.

En forma similar, el correspondiente compuesto 2-hidroxi-nitrobenceno sustituido se disuelve en dimetilformamida que se hizo reaccionar con una solución de fenóxido de sodio, se agita y se calienta hasta 100°C durante alrededor de 5 días. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto 2-fenoxi-nitrobenceno sustituido. Este compuesto nitrobenceno se reduce luego con cloruro de estaño (SnCl₂) y hierro (Fe) en etanol. La mezcla de reacción se ajusta hasta un pH 12 con hidróxido de sodio 1 N, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto 2-fenoxi-aminobenceno sustituido 12.

En forma similar, cualquier compuesto 10 donde R9 es hidroxilo o hidroxilo protegido- puede modificarse en forma adicional por alquilación del grupo hidroxilo con el uso de un bromuro de bencilo sustituido para dar el correspondiente compuesto 5-sustituido-fenoxi-2-sustituido-fenilsulfanil-aminobenceno 11.

Esquema 4



R9 se definió con anterioridad;

X es OH, NH₂, NHR, halo, alquilo, o alcoxi

R es alquilo, alcoxi, bromo, fluoro, cloro, o ciano

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

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

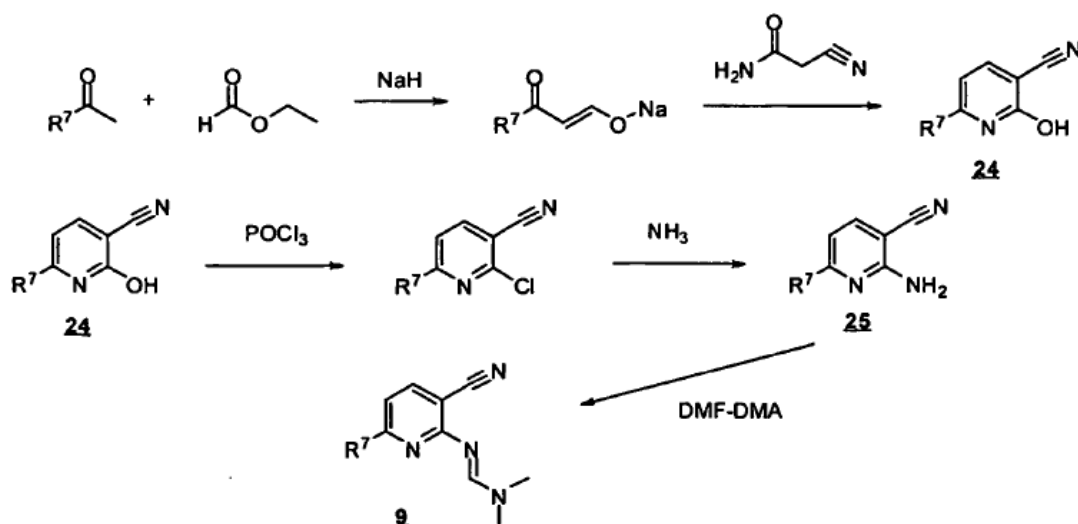
Como se describe en el Esquema 4, una amplia variedad de agentes de acoplamiento aminofenilo son posibles.

- 10 La preparación de las 7-sustituido-4-aminofenil-sustituido-pirido[2,3-d]pirimidinas puede lograrse por acoplamiento de un compuesto N,N-dimetilformamidino 9 con una variedad de agentes de acoplamiento algunos de los cuales se describen en el Esquema 4.

- 15 La preparación de los compuestos N,N-dimetilformamidino 9 puede lograrse como se describe en el Esquema 5. Una alquil metil cetona sustituida y formiato de etilo se agregan a una solución en éter dietílico de hidruro de sodio (o metal de sodio) a alrededor de 0°C durante alrededor de 2 horas. Después de la incorporación la reacción se deja agitar a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agrega éter dietílico adicional y el precipitado se aísla rápidamente por filtración al vacío secada en un disecador al vacío. Este material se disolvió en agua con 2-cianoacetamida. Una solución de acetato de piperidina se agrega y la solución resultante se calienta a reflujo durante alrededor de 2 horas. La mezcla se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se ajusta hasta un pH 4 con ácido acético glaciar. El sólido resultante se aísla por filtración al vacío se enjuaga con agua y se seca y se identifica como el 6-sustituido-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo 24. El compuesto 24 pueden o bien convertirse en la 2-cloro-piridina con oxiclورو de fósforo (como se muestra en el Esquema 5) o la 2-bromopiridina. La 2-bromopiridina se prepara tomando una solución en tolueno del compuesto 24 y haciendo reaccionar con bromuro de tetrabutilamonio y pentóxido de fósforo a reflujo durante alrededor de 5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se agrega agua y la mezcla se agita durante alrededor de 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
- 25

- 5 diluyó con tolueno, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar la 2-bromopiridina. Una solución en etanol de la 2-cloropiridina o la 2-bromopiridina y amoníaco líquido se hacen reaccionar en un recipiente sellado a alta presión a alrededor de 130°C durante alrededor de 20 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se lava con agua y se seca para dar el 6-sustituido-2-amino-nicotinonitrilo 25. El compuesto 25 y N,N-dimetilformamida dimetil acetal se disuelve en tolueno y se calienta hasta el reflujo durante alrededor de 3 horas. La solución resultante se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar la 6-sustituido-3-ciano-piridin-2-il- N,N-dimetilformamidina 9.

Esquema 5

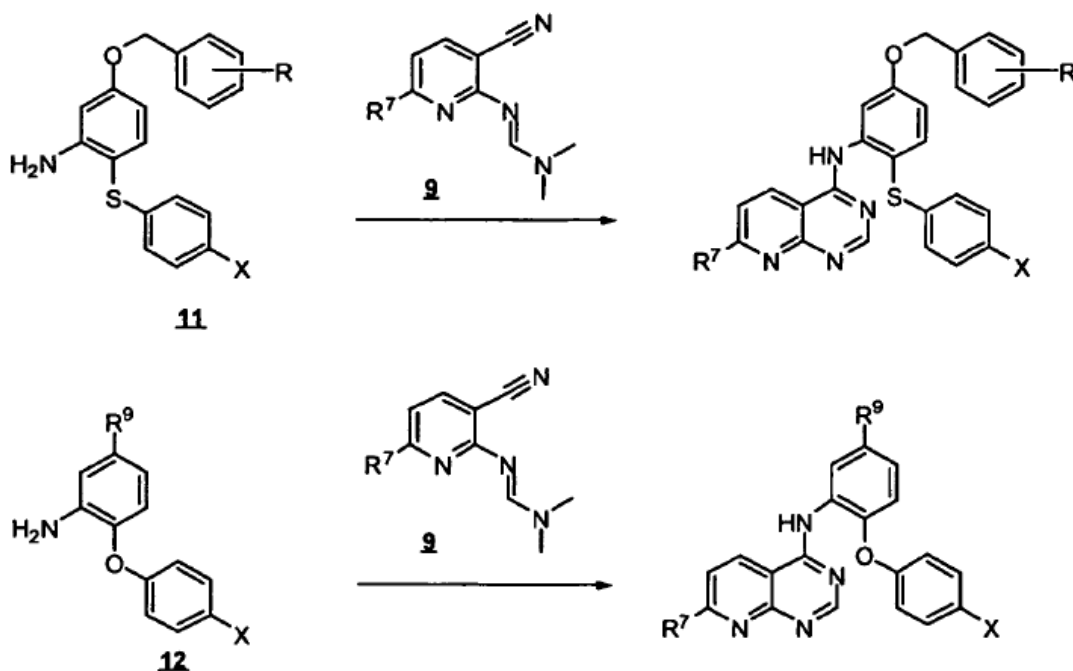


- 10 R7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxycarbonilalquilamino, cianoalcoxycarbonilalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, morfolino, hidrazino, alquilo aminoalcoxi, alcoxi alquilamino, y arilo

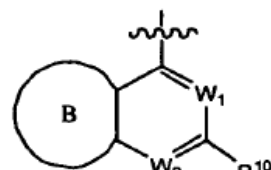
- 15 Como se describió con anterioridad, la preparación de 7-sustituido-4-aminofenil-sustituido-pirido[2,3-d]pirimidinas puede lograrse por acoplamiento de la 6-sustituido-3-ciano- piridin-2-il-N,N-dimetilformamidina sustituida 9 como se muestra en el Esquema 5 con una variedad de agentes de acoplamiento algunos de los cuales se describen en el Esquema 4. Esta reacción de acoplamiento se describe en Esquema 6.

- 20 En una preparación típica, el compuesto 9 y un agente de acoplamiento aminofenilo similar a aquellos que se describen en el Esquema 4 se disuelven en ácido acético y se agitan a alrededor de 130°C durante alrededor de 15 minutos. La mezcla se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se elimina al vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa. En este punto cualquier grupo protector funcional tales como el grupo Boc, Troc u otro grupo pueden retirarse por métodos conocidos para dar los productos finales.

Esquema 6

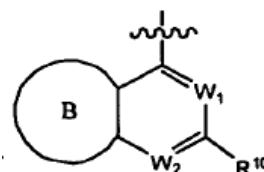
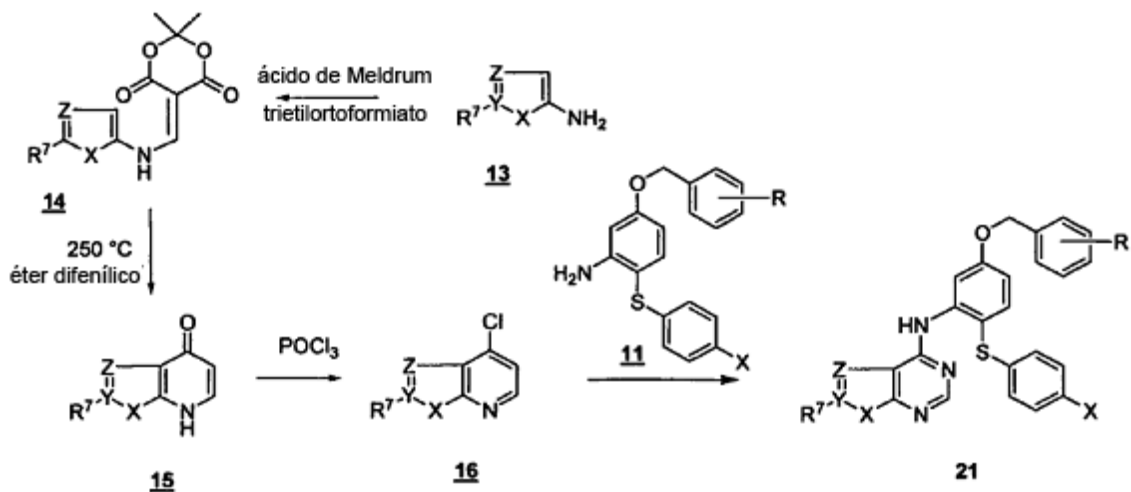


R7, R9, X y R son como se definió con anterioridad



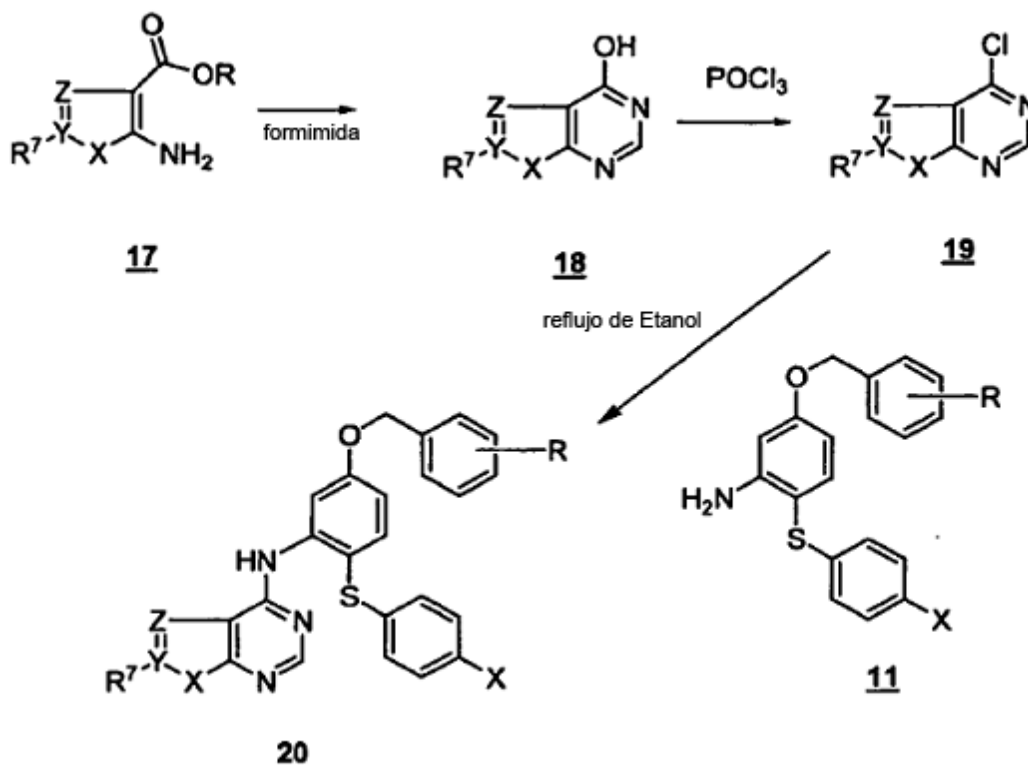
Los Compuestos comparativos de Fórmula I, en donde el anillo B de
 5 pueden prepararse con el uso del procedimiento como se define en el Esquema comparativo 7 y consiste en hacer
 reaccionar un heterociclo alquilamino-sustituido tales como 13 con ácido de Meldrum y trietilorthoformiato y calentar
 hasta alrededor de 100°C. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía para dar el éster del
 ácido aminometileno malónico 14. El compuesto 14 se disuelve luego en difenil éter y la solución resultante se
 10 calienta hasta 250°C durante alrededor de 30 minutos, lo que dio 15. Una mezcla del compuesto 15 se mezcla con
 oxiclورو de fósforo (POCl3) y se calienta hasta alrededor de 50°C con agitación durante 6 horas, se enfría, se
 desactiva vertiendo sobre hielo. A continuación se ajusta el pH con enfriamiento 10 con hidróxido de amonio
 concentrado y se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra al
 15 vacío lo que dio 16. En una preparación típica, compuestos 16 y un agente de acoplamiento aminofenilo similar a
 aquellos que se describen en el Esquema 4 se acoplan con 2,8,9-triisobutil- 2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-
 biciclo[3,3,3]undecano tris(dibencilideneacetona)-dipaladio, y terc-butóxido de sodio en un solvente normalmente
 tolueno y similares para proporcionar 21.

Esquema 7 (comparativo)



Los Compuestos comparativos de Fórmula I, en donde el anillo B es un heterociclo anular de cinco miembros y W1 es N, R10, R17 y R35 son como se definió aquí con anterioridad, y Z es NR41, pueden prepararse con el uso del procedimiento como se define en el Esquema comparativo 8 y consiste en hacer reaccionar un heterociclo alquilamino-sustituido tales como 17 con formamida a reflujo. El producto pirimidina 18 se hace reaccionar luego con oxiclورو de fósforo (POCl3) para dar el par de acoplamiento 19. En una preparación típica, los compuestos 19 y un agente de acoplamiento aminofenilo similar a aquellos que se describen en el Esquema 4 se disuelven en etanol y se calientan hasta el reflujo durante 12 horas para proporcionar 20.

Esquema 8 (Comparativo)



- Las condiciones de reacción óptimas y tiempos de reacción para cada etapa individual puede variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y sustituyentes presentes en los reactivos usados. Salvo que se especifique de otro modo, los solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas ampliamente por una persona con experiencia usual en la materia. Las reacciones pueden procesarse del modo convencional, por ej. por eliminación del solvente del residuo y se purifica en forma adicional de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la materia tales como, aunque sin limitarse a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía.
- En los siguientes Ejemplos 1-9, 73-76, 78-83, 86-87, 89-90, 104-106, 111-112, 129, 133-134, 144, 151-197, 199-213, 233,237, 240-244, 254-255 son comparativos.
- 5 Ejemplo 1
4-Amino-N-[2-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-pirimidina-5-carboxamidina
El producto del Ejemplo 156 (42 mg, 0,1 mmol) en 2-metoxi-etilamina (1 ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC con el método de TFA para dar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 28 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,31 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,49 (m, 4 H) 6,86 (m, 3 H) 7,28 (m, 4 H) 8,17 (s, br, 3 H) 8,73 (s, br, 1 H) 9,75 (s, br, 2 H) 11,33 (s, br, 1 H); MS (ESI+) m/z 425 (M+H)+.
- 15 Ejemplo 2
4-Amino-2-butilamino-N-[2-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-pirimidina-5-carboxamidina
El producto del Ejemplo 156 (42 mg, 0,1 mmol) en butilamina (1ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó HPLC con el método de TFA para dar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (13 mg, 24%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,29 (m, 2 H) 1,51 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,32 (m, 2 H) 6,85 (m, 3 H) 7,27 (m, 4 H) 8,15 (s, br, 3 H) 8,71 (s, br, 1 H) 9,55 (s, br, 1 H) 9,92 (s, br, 1 H) 11,23 (s, br, 1 H); MS (ESI+) m/z 423 (M+H)+.
- 20 Ejemplo 3
25 N-{4-[4-Metil-2-(6-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida
Ejemplo 3a 2-amino-5-propiltiofen-3-carboxilato de etilo
Una solución de cantidades equimolares de cianoacetato de etilo y azufre en dimetilformamida a temperatura ambiente se trató con trietilamina (0,5 equivalente) luego de entibiar hasta 50°C, valeraldehído (1 equivalente) se agregó gota a gota. Después de 3 horas la reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título.
- 30 Ejemplo 3 b
6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ol
El producto del ejemplo 3a se hizo reaccionar con exceso de formamida a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título.
- 35 Ejemplo 3c 4-cloro-6-propiltieno[2,3-d]pirimidina
El producto del ejemplo 3b se hizo reaccionar con exceso de POC13 a reflujo durante 3h luego a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se vertió sobre hielo y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título.
- 40 Ejemplo 3d
N-{4-[4-Metil-2-(6-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida
El producto del ejemplo 3c se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 7b se hicieron reaccionar en etanol a reflujo durante 16 horas. La reacción se concentró para producir el compuesto del título.
- 45 Ejemplo 4
(6-Butil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 3 sustituyendo hexanal en lugar de valeraldehído en el Ejemplo 3a.
- Ejemplo 5
(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(2-propil-tiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-amina

Ejemplo 5A Éster metílico del ácido butiramino-acético

Una suspensión de hidrocloreto de glicina (1,00 g, 7,964 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), enfriada hasta 0° bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con trietilamina (4,44 ml, 31,86 mmol) y cloruro de butirilo (0,93 ml, 8,76 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío lo que dio el compuesto del título. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con 25% acetato de etilo/cloruro de metileno produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,776 g, 4,88 mmol, 61%).

Ejemplo 5B éster metílico del ácido tiobutirilamino-acético

Una solución del producto del ejemplo 5A (0,774 g, 4,862 mmol) en THF anhidro (50 ml) se trató con reactivo de Lawesson (1,338 g, 3,209 mmol), luego se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0° y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) se agregó lentamente gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se extrae con acetato de etilo (100 ml), y el extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (2 x 25 ml), y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío lo que dio el compuesto del título. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con 1% acetato de etilo/cloruro de metileno produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,790 g, 4,508 mmol, 93%).

Ejemplo 5C

2-Tiobutirilamino-acetamida

Una solución del producto del ejemplo 5B (0,788 g, 4,496 mmol) en metanol (30 ml) se saturó con amoníaco gaseoso y la reacción se agitó en un matraz con tapón a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente se concentró al vacío lo que dio el compuesto del título y el sólido se purificó por cromatografía flash con gel de sílice con 10% metanol/cloruro de metileno para dar el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg, 3,12 mmol, 69%).

Ejemplo 5D

2-Propil-tiazol-5-ilamina

Una solución del producto del ejemplo 5C (395 mg, 2,465 mmol) en acetato de etilo anhidro (12 ml) se trató con tribromuro de fósforo (0,189 ml, 1,972 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó un adicional de tribromuro de fósforo (0,050 ml) y se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml). El lavado acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío lo que dio el compuesto del título. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con 3% metanol/metileno generó el producto del título (175 mg, 1,23 mmol, 50%).

Ejemplo 5E

2,2-Dimetil-5-[(2-propil-tiazol-5-ilamino)-metileno]-[1,3]dioxano-4,6-diona

Una solución del producto del ejemplo 5D (212,7 mg, 1,496 mmol) en etanol anhidro (5 ml) se trató con ácido de Meldrum (237 mg, 1,645 mmol) y trietilortofromiato (0,25 ml, 1,496 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 100°. Después de 15 minutos, la reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente removed por evaporación rotativa al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con un gradiente de 10% hasta 20% acetato de etilo/cloruro de metileno produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco (240 mg, 0,8099 mmol, 54%).

Ejemplo 5F

2-Propil-4H-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ona

El producto del ejemplo 5E (230 mg, 0,7781 mmol) se agregó al éter de difenilo a reflujo (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de reflujar durante 5 minutos, la solución se enfrió en un baño de aceite y se diluyó con hexanos (50 ml). El sólido dorado resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó completamente con hexanos para dar el compuesto del título (125 mg, 0,644 mmol, 83%).

Ejemplo 5G

7-Cloro-2-propil-tiazolo[5,4-b]piridina

El producto del ejemplo 5F (123 mg, 0,6332 mmol) y oxiclورو de fósforo (2 ml) se refluaron durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió en un baño de aceite, se trató con hielo, y se ajustó el pH hasta 7 con hidróxido de sodio acuoso 6N. Se extrae con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y se seca los extractos orgánicos

combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título como un aceite marrón (120 mg, 0,564 mmol, 89%).

Ejemplo 5H

4-Metil-2-nitro-1-fenilsulfanil-benceno

- 5 Una solución de tiofenolato de sodio (3,96 g, 30 mmol) en 60 ml de DMF se calentó a 50 °C con 4-cloro-3-nitrotolueno (2,65 ml, 20 mmol) con agitación durante 2 días. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. Se lava con agua y se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título (4,29 g, 87%) 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,36 (s, 3 H) 6,76 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,45 (m, 3 H) 7,58 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H).

10 Ejemplo 5I

5-Metil-2-fenilsulfanil-fenilamina

- 15 Una solución del producto del Ejemplo 5H (1,17 g, 7,0 mmol) en 25 ml de EtOH absoluto y SnCl₂(3,58 g, 29,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se ajustó el pH hasta 12 con NaOH 1N y se extrae con EtOAc. Se secó sobre Na₂SO₄ se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título (835 mg, 82%) 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,30 (2, 3 H) 6,62 (d, J = 8,83 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 7,10 (m, 3 H) 7,21 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 1,12 Hz, 2 H).

Ejemplo 5J

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(2-propil-tiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-amina

- 20 Un matraz purgado con nitrógeno anhidro se cargó con 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3,3,3]undecano (38 mg, 0,111 mmol), tris(dibencilideneacetona)-dipaladio (25,4 mg, 0,0277 mmol), y terc-butóxido de sodio (82,4 mg, 0,8322 mmol). Una solución del producto del ejemplo 5G (118 mg, 0,5548 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) y una solución del producto del Ejemplo 5I (107,5 mg, 0,4993 mmol) en tolueno (3 ml) se agregaron por medio de una jeringa. La reacción se calentó a reflujo en un baño de aceite precalentado a 120° durante 18 horas, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se trató con un adicional de 25 tris(dibencilideneacetona)dipaladio (25,4 mg), y se calienta a reflujo durante un adicional de 2,5 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con un gradiente de 1% hasta 3% acetato de etilo/cloruro de metileno produjo el compuesto del título (29 mg, 0,074 mmol, 15%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,00 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,71 - 1,90 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 3,05 (t, J = 7,35 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 7,07 (dd, J = 7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,12 - 7,31 (m, 5 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 8,15 (d, J = S.S2 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

4-[4-Metil-2-(2-propil-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 6a

- 35 Éster de 4-metil-2-nitro-fenilo del ácido trifluoro-metansulfónico

- 40 Una solución del 4-metil-2-nitro fenol (6,0 g, 39,1 mmol) y Et₃N (16,38 ml, 117,5 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de N₂ se trató con anhídrido trifluorometansulfónico (7,25 ml, 43,1 mmol) a 0 °C durante 30 min. Se desactivó con la incorporación de MeOH. Se lavó en forma secuencial con 10% ácido cítrico, 0,5 m KOH y agua. Se seca sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío lo que dio el compuesto del título que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con CH₂Cl₂ lo que dio un aceite ámbar (11,22 g, 100%).

Ejemplo 6b

4-(4-Metil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol

- 45 El producto del Ejemplo 6a (11,22 g, 39,3 mmol) y 4-mercaptofenol (4,96 g, 39,3 mmol) en 100 ml de EtOH se trató con Na₂CO₃ y se calienta hasta la mañana siguiente a reflujo. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se desactivó con agua. Se extrae con EtOAc. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 25% EtOAc/hexano lo que dio un aceite rojo (8,65 g, 85%).

Ejemplo 6c 4-(2-Amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol

- 50 El producto del Ejemplo 6b (8,65 g, 31,3 mmol) se redujo con SnCl₂ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5I lo que dio el compuesto del título como un sólido blanco (8,51 g, 100%).

Ejemplo 6d

4-(4-metil-2-(2-propiltiazolo[5,4-b]piridin-7-ilamino)feniltio)fenol

Un matraz purgado con nitrógeno anhidro se cargó con 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3,3,3]undecano (40,4 mg, 0,118 mmol), tris(dibencilideneacetona)-dipaladio (27 mg, 0,0295 mmol), y terc-butóxido de sodio (87,7 mg, 0,885 mmol). Una solución del producto del ejemplo 5G (125,5 mg, 0,590 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se agregó por medio de una jeringa, seguido del producto del Ejemplo 6c (136 mg, 0,590 mmol). La reacción se calentó a reflujo en un baño de aceite precalentado a 110° durante 14 horas, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se trató con un adicional de 2,8,9- triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3,3,3]undecano (40,4 mg) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio (27 mg), y se calienta a reflujo durante un adicional de 7 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con un gradiente de 15% hasta 30% acetato de etilo/cloruro de metileno dio material impuro. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con un gradiente de 1% hasta 2% metanol/cloruro de metileno produjo el compuesto del título deseado como un sólido amarillo claro (20 mg, 0,049 mmol, 8%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,03 (t, J = 7,35. Hz, 3 H) 1,76 - 1,94 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,10 (t, J = 7,35 Hz, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 6,67 - 6,73 (m, 2 H), 6,96 - 7,04 (in, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H); MS (DCI/NH3) m/z 408 (M+H)+.

Ejemplo 7

N-{4-[4-Metil-2-(2-propil-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Ejemplo 7a

20 N-[4-(4-Metil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida

El producto del Ejemplo 6a (1 g, 3,51 mmol) se hizo reaccionar con N-(4-mercapto- fenil)-acetamida (0,65 g, 351 mmol) durante 18 h siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6b lo que dio el compuesto del título (1,04 g, 98 %).

Ejemplo 7b

N-[4-(2-Amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida

25 El producto del Ejemplo 7a (0,30 gm, 1 mmol) se hizo reaccionar con SnCl₂ como se describe en el Ejemplo 51 para dar el compuesto del título (0,27 gm, 100%) como un aceite ámbar que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 7c

N-(4-(4-metil-2-(2-propiltiazolo[5,4-b]piridin-7-ilamino)feniltio)fenil)acetamida

30 Un matraz purgado con nitrógeno anhidro se cargó con 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3,3,3]undecano (38,6 mg, 0,1128 mmol), tris(dibencilideneacetona)-dipaladio (25,8 mg, 0,0282 mmol), y terc-butóxido de sodio (83,8 mg, 0,8463 mmol). Una solución del producto del ejemplo 5G (120 mg, 0,5642 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se agregó por medio de una jeringa, seguido del producto del Ejemplo 7b (130 mg, 0,4773 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 2,5 horas, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se trató con un adicional de 2,8,9- triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3,3,3]undecano (38,6 mg), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (25,8 mg) y anilina inicial (130 mg), y se calienta a 100 °C durante un adicional de 18 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con un gradiente de 40% hasta 60% acetato de etilo/cloruro de metileno dio el compuesto del título deseado como una espuma tostada (26 mg, 10%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,01 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,73 - 1,91 (m, 2 H) 2,01 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 3,07 (t, J = 7,54 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 3 H) 7,36 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,15 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,99 (s, 1 H); MS (DC1/NH3) m/z 449 (M+H)+

Ejemplo 8

N-{4-[4-Metil-2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

45 Ejemplo 8a

2,2-Dimetil-5-[(1-metil-1 H-pirazol-3-ilamino)-metileno]-[1,3]dioxano-4,6-diona

Una mezcla de 1 -metil-1H-pirazol-3-ilamina (1,05 g, 10,8 mmol), 2,2-dimetil- [1,3]dioxano-4,6-diona (1,71 g, 11,9 mmol), y trietilortoformiato (1,60 g, 10,8 mmol,) en un balón de 25 ml se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agregó EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se calentó para disolver todos los sólidos y luego se volvió a enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. El sólido que se formó se aisló por filtración, se enjuagó con etanol, y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,81 g, 66 % de rendimiento).

Ejemplo 8b

2-Metil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona

Una mezcla del producto del ejemplo 8a (1,50 g, 5,97 mmol) y éter difenílico (25 ml) se calentó a reflujo durante 1h, con la eliminación de la acetona resultante por destilación. El solvente a continuación se decantó, y el residuo sólido resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH/CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto del título (0,360 g, 40% de rendimiento).

Ejemplo 8c

4-Cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una mezcla del producto del ejemplo 8b (0,177 g, 1,19 mmol) y oxiclورو de fósforo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 min y luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se lleva a un pH 8 por medio de la incorporación de Solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,170 g, 88% de rendimiento).

Ejemplo 8d

N-{4-[4-Metil-2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-

acetamida

Una mezcla del producto del ejemplo 8c (47,3 mg, 0,282 mmol), el producto del ejemplo 7b (84,6 mg, 0,310 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,9 mg, 0,0141 mmol), t-butóxido de sodio (67,8 mg, 0,706 mmol), y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabcicl[3,3,3]undecano (19,3 mg, 0,0564 mmol) en tolueno (4 ml) se desgasificó, se dejó bajo una presión positiva de nitrógeno, y se calienta a reflujo durante 2 h. Cantidades adicionales de Pd₂(dba)₃ (4,0 mg, 0,0044 mmol) y PN3 (4,5 mg, 0,013 mmol) se agregaron la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una incorporación de 2 h. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH/CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto del título (0,0195 g, 17% de rendimiento).
 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,03 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 5,97 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 1 H), 7,05 (dd, >8,09, 1,47 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,09 (d, >5,15 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 404,1(M+H)+.

Ejemplo 9

4-[4-Metil-2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una mezcla del producto del ejemplo 8c (62,1 mg, 0,371 mmol), el producto del ejemplo 6c (85,7 mg, 0,371 mmol), Pd₂(dba)₃ (16,9 mg, 0,0185 mmol), t-butóxido de sodio (89,0 mg, 0,926 mmol), y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabcicl[3,3,3]undecano (25,4 mg, 0,0741 mmol) en tolueno (3 ml) se desgasificó, se dejó bajo una presión positiva de nitrógeno, y se calienta a reflujo durante 2 h. Cantidades adicionales de Pd₂(dba)₃ (7,0 mg, 0,0076 mmol) y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabcicl[3,3,3]undecano (15 mg, 0,044 mmol) se agregaron la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una incorporación de 2 h. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-5% MeOH/CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto del título (0,0279 g, 21 % de rendimiento).
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d*) δ ppm: 2,27 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 5,92 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 6,75 - 6,85 (m, 3 H), 7,02 (dd, J = 8,27, 0,92 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H); MS (ESI-) m/z 363,0 (M+H)+ (ESI) m/z 360,9 (M-H)+

Ejemplo 10

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

Ejemplo 10A

2-Amino-6-metil-nicotinonitrilo

2-Cloro-6-metil-nicotinonitrilo (25 g, 0,164 mol) y amoníaco líquido (250 ml) en 500 ml de etanol se hicieron reaccionar en un recipiente de presión elevada sellado a 130°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lava con agua (2 x 50 ml) luego se secó en un horno de vacío durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (18 g, 82%).
 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,30 (s, 3H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 10B

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

Una solución del producto del ejemplo 10A (10 g, 75,19 mmol) y N,N- Dimetilformamida dimetil acetal (11 ml, 82,71 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (13,78 g, 98%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,41 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 10C

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol (0,5 g, 2,88 mmol), 1-clorometil-4-metoxi-benceno (0,496 g, 3,17 mmol), carbonato de potasio (1,19 g, 8,64 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,005 g, 0,0135 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. a continuación se agregó agua helada (10 ml) a la solución y el sólido resultante se recolectó por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,812 g, 96%).

Ejemplo 10D

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

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

Ejemplo 10E

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

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

Ejemplo 10F

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

Una solución del producto del ejemplo 10B (28,4 mg, 0,151 mmol), y el producto del ejemplo 10E (53,3 mg, 0,151 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (26,5 mg, 35%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9,92 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 3 H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 6,61 - 6,72 (m, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 497,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 495,3 (M-H)-.

Ejemplo 11

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

Ejemplo 11A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 3-bromometil-benzonitrilo con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 3-(4-cloro-3-nitro-fenoximetil)-benzonitrilo que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 11B

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

El producto del ejemplo 11A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 11A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25mm x 100mm, 7 μ m de tamaño de partículas) con el uso de un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo/0,1% ácido trifluoroacético en agua durante 8 minutos (tiempo de corrida de 10 minutos) a un caudal de flujo de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 23%). 1H

ES 2 395 386 T3

RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 11,39 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,92 (s, 1H), 7,75 - 7,86 (m, 3 H), 7,62 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 3 H), 6,55 - 6,69 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 2,74 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 492,1 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 490,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 12

- 5 3-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 12A

4-[2-Amino-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

- 10 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con sal de hidrobromuro de 2-Bromometil-piridina con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 2-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-piridina que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 12B

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

- 15 El producto del ejemplo 12A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 12A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 17%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,98 - 7,17 (m, 3 H) 7,20 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,38 (dd, J = 6,43, 4,96 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,71 - 7,94 (m, 2 H) 8,58 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 9,71 (br s, 1 H) 11,66 (br s, 1 H); MS (ESI+) m/z 468(M+H)⁺.

20 Ejemplo 13

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

Ejemplo 13A

4-[2-Amino-4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

- 25 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-4-terc-butil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 4-(4-terc-Butil-benciloxi)-1-cloro-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 13B

- 30 4-[4-(4-terc-Butil-benciloxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 35 El producto del ejemplo 13A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 13A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (52 mg, 36%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,28 (s, 9 H) 2,74 (s, 3 H) 5,06 (s, 2 H) 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,00 - 7,12 (m, 3 H) 7,15 - 7,27 (m, 2 H) 7,30 - 7,47 (m, 5 H) 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

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

Ejemplo 14A

- 40 4-[2-Amino-4-(2-bromo-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromo-2-bromometil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 4-(2-Bromo-benciloxi)-1-cloro-2-nitro-

Ejemplo 14B

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

- 45 El producto del ejemplo 14A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 14A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (42 mg, 39%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 6,67 (m, 2 H) 6,96 (d, J = 7,68 Hz, 1 H) 7,14 (m, 3 H) 7,30 (m, 2 H) 7,44 (m, 1 H) 7,59 (m, 2 H) 7,68 (d, J = 7,68 Hz, 1 H) 8,59

(s, 1 H) 8,73 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 545, 547 (M+H)+.

Ejemplo 15

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

Ejemplo 15A

5 4-[2-Amino-4-(3-bromo-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromo-3-bromometil-1-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 4-(3-Bromo-benciloxi)-1-cloro-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

10 Ejemplo 15B

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

El producto del ejemplo 15A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 1 de sustituyendo el producto del ejemplo 15A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,11 (m, 5 H) 7,40 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H), 11,04 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 545, 547 (M+H)+.

15 Ejemplo 16

Ejemplo 16

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

20 Ejemplo 16A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromo-4-bromometil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 4-(4-Bromo-benciloxi)-1-cloro-2-nitro-benceno que se hizo trató en forma consecutiva usando los procedimiento de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

25 Ejemplo 16B

Ejemplo 16B

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

El producto del ejemplo 16A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 16A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (19 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 6,63 (m, 2 H) 7,03 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,10 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,40 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 11,08 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 545, 547 (M+H)+.

30 Ejemplo 17

Ejemplo 17

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

Ejemplo 17A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-2-metil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(2-metil-benciloxi)-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

40 Ejemplo 17B

Ejemplo 17B

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

El producto del ejemplo 17A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 17A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,32 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 5,09 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,03 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,11 (m, 2 H) 7,24 (m, 5 H) 7,41 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 7,69 (d, J =

45

8,46 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)+.

Ejemplo 18

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

Ejemplo 18A

5 4-[2-Amino-4-(3-metil-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-3-metil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(3-metil-benciloxi)-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva usando los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

10 Ejemplo 18B

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

15 El producto del ejemplo 18A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 18A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (37 mg, 39%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,31 (s, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,64 (m, 2 H) 7,16 (m, 9 H) 7,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 11,16 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)+.

Ejemplo 19

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

20 Ejemplo 19A

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

25 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-4-metil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(4-metil-benciloxi)-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 19B

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

30 El producto del ejemplo 19A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 19A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (29 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,30 (s, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 6,64 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 7,38 Hz, 1 H) 7,17 (m, 6 H) 7,33 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,72 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,63 (s, 1 H) 10,12 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)+.

Ejemplo 20

35 2-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

Ejemplo 20A

2-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenoximetil]-benzonitrilo

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 2-Bromometil-benzonitrilo con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 2-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-benzonitrilo

40 Ejemplo 20B

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

45 El producto del ejemplo 20A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 20A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 16%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9,93 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,05 - 7,19 (m, 3 H), 6,85 - 7,00 (m, 3 H), 6,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 1 H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 492,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 490,2 (M-H)-.

Ejemplo 21

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

Ejemplo 21A

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

5 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 4-Bromometil-benzonitrilo con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 4-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-benzonitrilo que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 21B

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

10 El producto del ejemplo 21A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 21A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,69 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,78 - 7,96 (m, 3 H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 3 H), 6,59 - 6,66 (m, 2 H), 5,23 (s, 1H), 2,76 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 492,1 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 490,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 22

4-[4-[1-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 22A

1-Bromo-4-(1-bromo-etil)-benceno

20 Una solución de 1-(4-bromo-fenil)-etanol (4,21 g, 20,9 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ se hizo reaccionar con 15 ml de 1,0M PBr₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 4 h. Se desactiva vertiendo sobre hielo y se ajusta hasta un pH 9 con 5% NaHCO₃ acuoso. Se extrae con CH₂Cl₂ y se secó Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título (4,1 g, 75%).

Ejemplo 22B

25 4-[1-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-1-cloro-2-nitro-benceno

El producto del Ejemplo 22A (995 mg, 3,77 mmol) se hizo reaccionar con 4-cloro-3-nitro-fenol (650 mg, 3,77 mmol) en 15 ml de DMF con K₂CO₃ (10,4 g, 3,77 mmol) a 80 °C durante 3 h. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrae con CH₂Cl₂, se lava cuatro veces con agua. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título (1,24 g, 92%).

30 Ejemplo 22C

4-[4-[1-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

35 El producto del Ejemplo 22B (1,15 g, 3,22 mmol) se hizo reaccionar con 4-mercapto-fenol (403 mg, 3,22 mmol) y K₂CO₃ (890 mg, 6,44 mmol) en 25 ml de DMF a 80 °C durante 18 h. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrae con CH₂Cl₂ y se lavó varias veces con agua. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título (980 mg, 68 %).

Ejemplo 22D

4-[2-Amino-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenol

40 El producto del Ejemplo 22C (560 mg, 1,25 mmol) se hizo reaccionar con Fe (279 mg, 5,0 mmol) y NH₄Cl (76 mg, 1,40 mmol) en 5 ml MeOH/ 5 ml THF/ 2,5 ml agua siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10E lo que dio el compuesto del título como un sólido (439 mg, 84%).

Ejemplo 22E

4-[4-[1-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

45 El producto del Ejemplo 22D (204 mg, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10B (93 mg, 0,49 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (38 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,24 (br s, 1H) 9,70 (s, 1H) 8,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 8,74 (s, 1H) 7,76 (d, J = 8,45 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,09 (m, 4H) 6,93 (dd, J = 6,62 Hz, J = 2,20 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 5,51 (q,

J = 6,25 Hz, 2H) 2,73 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,25 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z, 559, 561 (M+H-TFA)⁺; (ESI-) m/z, 557, 559

(M-H-TFA)-.

Ejemplo 23

4-[4-[1-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 23A

5 4-[2-Amino-4-[1-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 1-(4-fluoro-fenil)-etanol se convirtió en 1-(1-Bromo-etil)-4-fluoro- benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 22A que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 22B-22D para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 23B

10 4-[4-[1-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 23A (207 mg, 0,584 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10B (110 mg, 0,584 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,54 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 5,53 (q, >6,13 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,93 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,5 - 7,14 (m, 4 H) 7,18 (t, J = 9,01 Hz, 2 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,71 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 497 (MH)-.

15

Ejemplo 24

4-[4-[1-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 24A

20 4-[2-Amino-4-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 1-(3-fluoro-fenil)-etanol se convirtió en 1-(1-Bromo-etil)-3-fluoro- benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 22A que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 22B-22D para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 24B

25 4-[4-[1-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 24A (226 mg, 0,637 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10B (120 mg, 0,637 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10F para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (87 mg, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,55 (d, J = 6,62 Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 5,54 (q, J = 6,13 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,91 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,5 - 7,15 (m, 5 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,35 - 7,44 (m, 1 H) 7,70 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,73 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 499 (M+H)+.

30

Ejemplo 25

4-[4-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-

fenilsulfanil]-fenol

35 Ejemplo 25A

4-[2-Amino-4-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 5-Bromometil-2-cloro-tiazol (preparada de acuerdo con el método de Kim, H.-J., Liu, S., Keum, Y.-S., Qing, X. J. Agric. Food Chem. 2003, 51, 1823-1830) con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 2-Cloro-5-(4- cloro-3-nitro-fenoximetil)-tiazol que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

40

Ejemplo 25B

4-[4-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-

fenilsulfanil]-fenol

45 El producto del ejemplo 25A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 25 A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,71 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2

H) 7,01 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,06 - 7,28 (m, 4 H) 7,68 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H), 10,81 (bs, 1 H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)+.

Ejemplo 26

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

5 Ejemplo 26A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Clorometil-3-trifluorometil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-2-nitro-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

10

Ejemplo 26B

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

El producto del ejemplo 26A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 26A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (9,9 mg, 9%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 7,62 -

15

7,72 (m, J = 7,35 Hz, 2 H), 7,72 - 7,84 (m, 4 H), 8,75 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 535 (M+H)+, ESI- m/z 533 (M-H)-.

20

Ejemplo 27

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

Ejemplo 27A 4-(2-Amino-4-benciloxi-fenilsulfanil)-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con Bromometil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 4-Benciloxi-1-cloro-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

25

Ejemplo 27B

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

El producto del ejemplo 27A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (73 mg, 25%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,70 (s, 3 H) 5,11 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,98 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,28 - 7,51 (m, 5 H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,78 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,56 (br s, 1 H); MS (ESI+) m/z 467(M+H)+.

30

35 Ejemplo 28

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

Ejemplo 28A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-3-fluoro-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

40

Ejemplo 28B

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

El producto del ejemplo 28A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 28A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (41 mg, 42%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,02 (dd, J = 8,64, 2,76 Hz, 1 H) 7,10 (m, 2 H) 7,23 (m, 5 H) 7,44 (m, 1 H) 7,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1

45

H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 10,96 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 485 (M+H)+.

Ejemplo 29

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

5 Ejemplo 29A

4-[2-Amino-4-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 2-Bromometil-tetrahydro-furan con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 2-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)- tetrahydrofurano que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 29B

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

15 El producto del ejemplo 29A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 29A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (29 mg, 17%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,55 - 1,84 (m, 1 H) 1,84 - 2,07 (m, 1 H) 2,67 (s, 3 H) 3,59 - 3,71 (m, 2 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 3,85 - 4,02 (m, 2 H) 4,15 (dd, J = 6,43, 4,23 Hz, 2 H) 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,87 (dd, J = 8,64, 2,76 Hz, 1 H), 7,2 - 7,15 (m, 2 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)+.

Ejemplo 30

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(naftalen-1-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 30A

25 4-[2-Amino-4-(naftalen-1 -ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Clorometil-naftaleno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-naftaleno

Ejemplo 30B

30 4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(naftalen-1-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del ejemplo 30A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 30A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (31 mg, 25%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3 H) 5,56 (s, 2 H) 6,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,01 - 7,16 (m, 3 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,45 - 7,64 (m, 4 H) 7,69 (d, J = 6,62 Hz, 1 H) 7,87 - 8,02 (m, 2 H) 8,05 - 8,14 (m, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H); MS (ESI+) 517(M+H)+.

Ejemplo 31

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

40 Ejemplo 31A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Clorometil-3-metoxi- benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(3-metoxi- benciloxi)-2-nitro-benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 31B

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

El producto del ejemplo 31A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 1 de sustituyendo el producto del ejemplo 31A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 26%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,93 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 2 H), 6,98 - 7,04 (m, J = 5,15 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,09, 2,57 Hz, 1 H), 6,62 - 6,71 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 497,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 495,2(M-H)-.

Ejemplo 32

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

10 Ejemplo 32A

4-[2-Amino-4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con sal de hidrocloreto de 2-Clorometil-quinolina con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 2-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-quinolina que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

15 Ejemplo 32B

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del ejemplo 32A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 32A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (13 mg, 27%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3 H) 5,39 (s, 2 H) 6,62 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 7,14 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H) 7,63 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 7,83 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,00 (t, J = 7,93 Hz, 2 H) 8,44 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 11,64 (br s, 1 H); MS (ES1+) 518(M+H)+.

25 Ejemplo 33

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

El producto del ejemplo 16B (forma de sal libre, 0,055 g, 0,1 mmol), ácido fenilborónico (0,017 g, 0,14 mmol), carbonato de cesio (0,05 g, 0,15 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,007 g, 0,01 mmol) se combinaron en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se calienta hasta 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua helada (20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N. La solución se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 15%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,60 - 6,72 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,06 - 7,22 (m, 3 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 (t, J = 7,54 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,60 - 7,73 (m, 4 H), 8,58 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H); MS (ESI +) m/z 543 (M+H)+.

30 Ejemplo 34

4-[4-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

40 Ejemplo 34A

4-[2-Amino-4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 2-Cloro-5-clorometil-tiofeno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 2-Cloro-5-(4-cloro-3-nitro-fenoximetil)-tiofeno que se trató en forma consecutiva usando los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

45 Ejemplo 34B

4-[4-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

[233] El producto del ejemplo 34A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 34A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del

título como una sal del ácido trifluoroacético (6,6 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,97 - 7,14 (m, 4 H) 7,19 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,72 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 11,01 (br s, 1 H); MS (ESI+) m/z 543 (M+H)+.

Ejemplo 35

5 4-[4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 35A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-4-fluoro-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-2-nitrobenceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 35B

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

15 El producto del ejemplo 35A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 35A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (40 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,69 (s, 3 H) 5,09 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 6,97 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 7,21 (m, 4 H) 7,50 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 485 (M+H)+.

20 Ejemplo 36

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

fenoximetil]-benzonitrilo

Ejemplo 36A 4-Metil-3-oxo-pentanal, sal de sodio

25 Un matraz de 100 ml secado sobre llama equipado con un embudo de decantación de 25 ml se purgó con nitrógeno gaseoso y se cargó con éter dietílico anhidro (40 ml) seguido de la incorporación de astillas de plata (1,65 g, 0,0725 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura del baño de hielo/ agua y una solución de metil isopropil cetona (6,244 g, 0,0725 mol) y formiato de etilo (5,481 g, 0,0725 mol) en éter dietílico anhidro (5 ml) se agregó lentamente gota a gota durante 1,5 horas, a 0 °C. Después de que la incorporación estuvo completa el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Éter

30 adicional (10 ml) se agregó a continuación para separar el precipitado resultante, y el sólido se aisló rápidamente por filtración al vacío. El sólido se enjuagó con pequeñas cantidades de éter y luego se secó en desecador al vacío durante una hora para proporcionar el producto del título como un sólido blancuzco (5,35 g, 54% de rendimiento). Este material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 36B

35 6-Isopropil-2-oxol,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo

A una solución del producto del ejemplo 36A (5,35 g, 0,0393 mol) y 2-cianoacetamida (3,47 g, 0,0413 mol) en agua (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó 2,5 ml de una solución stock de acetato de piperidina (preparada a partir de 9,8 ml de piperidina, 6 ml de ácido acético y 10 ml de agua), y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura

40 ambiente y se lleva a un pH 4 por medio de la incorporación de ácido acético glaciar. El sólido amarillo claro resultante se aisló por filtración al vacío, se enjuagó con agua (2 x 30 ml), y se seca al vacío para proporcionar el producto del título (4,36 g, 68%).

Ejemplo 36C

2-Bromo-6-isopropil-nicotinonitrilo

45 A una solución del producto del ejemplo 36B (4,35 g, 0,0269 mol), bromuro de tetrabutilamonio (10,4 g, 0,0323 mol) y pentóxido de fósforo (8,01 g, 1,05 mol) en tolueno (80 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, agua (80 ml) se agregó, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (20 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con tolueno (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50

50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (5,64 g, 93%).

Ejemplo 36D

2-Amino-6-isopropil-nicotinonitrilo

A una solución del producto del ejemplo 36C (21 g, 0,093 mol) y amoníaco líquido (250 ml) en 500 ml de etanol se hicieron reaccionar en un recipiente de presión elevada sellado at 130°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se molió hasta obtener un fino polvo a continuación se lavó con agua (2 x 50 ml) y se seca en un horno de vacío durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (14 g, 93%).

Ejemplo 36E

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

A una solución del producto del ejemplo 36D (7,1g, 0,044 mol) y N,N- Dimetilformamida dimetil acetal (6,44 ml, 0,0484 mol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (9,5 g, 100%) como un aceite marrón oscuro que solidificó en reposo. Aunque este material resulta ser puro por RMN, contiene pequeñas cantidades de impurezas altamente coloridas. Puede cromatografiarse sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para proporcionar un aceite levemente amarillo que solidifica con reposo (alrededor de 70% de recuperación por cromatografía).

Ejemplo 36F

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10C sustituyendo 3-bromometil-benzonitrilo en lugar de 1-clorometil-4-metoxi-benceno (0,813 g, 98%).

Ejemplo 36G

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10D sustituyendo 3-(4-Cloro-3-nitro-fenoximetil)-benzonitrilo en lugar de 1-Cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-nitro- benceno(1,07 g, 100%).

Ejemplo 36H

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10E sustituyendo 3-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenoximetil]-benzonitrilo en lugar de 4-[4-(4-Metoxi- benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,97 g, 98%).

Ejemplo 36I

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

Una solución del producto del ejemplo 36E (47,4 mg, 0,219 mmol), y el producto del ejemplo 36H (76,3 mg, 0,219 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 15 minutos. La mezcla luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25mm x 100mm, 7 µm de tamaño de partículas) con el uso de un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo/0,1% ácido trifluoroacético en agua durante 8 minutos (tiempo de corrida de 10 minutos) a un caudal de flujo de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (14 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,94 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,92 (s, 1H), 7,72 - 7,87 (m, 3 H), 7,62 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,61 - 6,72 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,19 - 3,30 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z 520,3 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 518,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 37

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

Ejemplo 37A

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

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-2-metil-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 10C para proporcionar 1-Cloro-4-(2-metil-benciloxi)-2-nitro- benceno que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 10D y 10E para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 37B

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

El producto del ejemplo 37A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 37A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 31%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9,88 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 5,49 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 6,10 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,54 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 8,54 Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,71 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 525,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 523,2 (M-H)-.

10 Ejemplo 38

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

El producto del Ejemplo 10E se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E siguiendo el procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 10E en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 49%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9,93 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,05 - 7,19 (m, 3 H), 6,85 - 7,00 (m, 3 H), 6,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 1 H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 525,3 (M+H)+ (ESI-) m/z 523,3 (M-H)-.

Ejemplo 39

20 4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 39A

4-[2-Amino-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 1-(3-fluoro-fenil)-etanol se convirtió en 1-(1-Bromo-etil)-3-fluoro-benceno con el uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 22A que se trató en forma consecutiva con el uso de los procedimientos de los Ejemplos 22B-22D para proporcionar el producto del título.

25 Ejemplos 22B-22D para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 39B

4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 39A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E siguiendo el procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 39A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,55 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 5,49 (q, J = 6,37 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,89 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 9,01, 2,76 Hz, 3 H) 7,19 - 7,48 (m, 6 H) 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H); MS ESI+ (m/z) 509, ESI- (m/z) 507.

35 Ejemplo 40

4-[4-[1-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 22D (211 mg, 0,506 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E (109 mg, 0,506 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 22D en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (150 mg, 42%). 1H RMN (300 MHz, DMSO d6) δ ppm: 10,87 (br s, 1H) 9,68 (s, 1H) 8,83 (d, J = 8,45 Hz, 1H) 8,67 (s, 1H) 7,75 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,55d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,09 (m, 4H) 6,89 (dd, J = 8,46 Hz, J = 2,20 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 5,50 (q, J = 6,25 Hz, 2H) 3,25 (sept, J = 6,99 Hz, 1H) 1,53 (d, J = 6,25 Hz, 3H) 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 587, 589 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 585, 587 (M-H-TFA)-.

45 (ESI+) m/z 587, 589 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 585, 587 (M-H-TFA)-.

Ejemplo 41

4-[4-[1-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 24A (197 mg, 0,555 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E (120 mg, 0,555 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 24A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para

50 El producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para

proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (100 mg, 28%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,55 (d, J = 6,62 Hz, 3 H) 3,19 -3,32 (m, J = 13,70, 6,94, 6,94 Hz, 1 H) 5,53 (q, J = 6,62 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,91 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,46 Hz, 5 H) 7,19 - 7,29 (m, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,09, 5,88 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 527 (M+H)+.

Ejemplo 42

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

El producto del Ejemplo 26A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E siguiendo el procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 26A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 21%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 5,22 (s, 2 H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,01-7,13 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 4 H), 8,68 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,68 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 563 (M+H)+, ESI- m/z 561 (M-H)-.

Ejemplo 43

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

El producto del Ejemplo 57D se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E siguiendo el procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 57D en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 51%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,28 (m, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,16 (m, 8 H) 7,44 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 513 (M+H)+.

Ejemplo 44

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

El producto del ejemplo 35A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 35A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,26 (m, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,62 (m, 2 H) 7,14 (m, 7 H) 7,48 (m, 2 H) 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,90 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 11,12 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 513 (M+H)+.

4-[4-[1-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 23A (180 mg, 0,510 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E (110 mg, 0,510 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 23A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 12%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,54 (d, J = 6,62 Hz, 3 H) 3,23 - 3,34 (m, 1 H) 5,52 (q, J = 5,88 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,94 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,8 (m, J = 8,82 Hz, 4 H) 7,14 (d, J = 4,78 Hz, 1 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 527 (M+H)+.

Ejemplo 46

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

El producto del ejemplo 31A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 3,1 A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,98 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 6,95 - 7,05 (m, J = 6,62 Hz, 3 H), 6,90 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H), 6,54 - 6,73 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 525,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 523,2(M-H)-.

Ejemplo 47

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

El producto del ejemplo 15A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 15A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el

compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (16 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,21 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,95 (dd, J = 8,64, 2,76 Hz, 1 H) 7,12 (m, 3 H) 7,34 (m, 2 H) 7,50 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 573, 575 (M+H)+.

Ejemplo 48

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

El producto del ejemplo 16A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 16A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (28 mg, 49%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,22 (m, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,67 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,94 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,12 (m, 3 H) 7,28 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,59 (m, 3 H) 8,56 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 9,94 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 573, 575 (M+H)+.

Ejemplo 49

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

El producto del ejemplo 21A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 21A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (32 mg, 26%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,91 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,08 - 7,15 (m, 2 H), 7,01 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,58 - 6,72 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 520,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 518,2 (M-H)-.

Ejemplo 50

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

El producto del ejemplo 20A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 20A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,30 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 7,59 (ddd, J = 7,72, 6,25, 2,58 Hz, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,6 - 7,17 (m, 3 H), 6,64 - 6,69 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 520,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 518,2 (M-H)-.

Ejemplo 51

4-[4-Benciloxi-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del ejemplo 27A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 361 sustituyendo el producto del ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,10 - 3,30 (m, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 6,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,23 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,64 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 495 (M+H)+.

Ejemplo 52

3-[3-[7-(1-Hidroxil-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-4-(4-hidroxifenilsulfanil)-fenoximetil]-benzonitrilo

El producto del Ejemplo 36E (45,9 mg, 0,212 mmol) y el producto del Ejemplo 36H (73,5 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó en forma gradual desde la temperatura ambiente hasta 130°C en un baño de aceite durante un período de 15 minutos, seguido de calentamiento a 130°C durante un adicional de 1,5 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25mm x 100mm, 7µm de tamaño de partículas) con el uso de un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo/0,1% ácido trifluoroacético en agua durante 8 minutos (tiempo de corrida de 10 minutos) a un caudal de flujo de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,76 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,06 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,20 (d, J =

8,46 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,75 - 7,88 (m, 2 H), 7,63 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 3 H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 1,56 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 536,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 534,2 (M-H)-.

Ejemplo 53

5 2-[3-[7-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenoximetil]-benzonitrilo

El producto del ejemplo 20A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 52 sustituyendo el producto del ejemplo 20A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,73 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,05 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,69 - 7,84 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 3 H), 6,64 - 6,69 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 1,56 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 536,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 534,3 (M-H)-.

Ejemplo 54

3-[3-[7-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenoximetil]-benzonitrilo

15 El producto del ejemplo 21A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 52 sustituyendo el producto del ejemplo 21A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,64 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 7,04 - 7,15 (m, 3 H), 6,62 - 6,69 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 2,54 (s, 1 H), 1,56 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 536,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 534,2 (M-H)-.

Ejemplo 55

4-[2-[7-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-4-(2-metoxi-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

25 El producto del ejemplo 37A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 52 sustituyendo el producto del ejemplo 37A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,81 (s, 1 H), 9,40 - 9,95 (m, 1 H), 9,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 7,02 - 7,14 (m, 4 H), 6,97 (t, J = 7,54 Hz, 1 H), 6,61 - 6,67 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,54 (s, 1 H), 1,56 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 541,2 (M+H)+ (ESI-) m/z 539,2 (M-H)-.

Ejemplo 56

4-[4-(4-Bromo-benciloxi)-2-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenilsulfanil]-fenol

35 El producto del ejemplo 16A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 36E con el uso del procedimiento del ejemplo 52 sustituyendo el producto del ejemplo 16A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (8 mg, 13%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,55 (s, 6 H) 2,08 (s, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,13 (m, 5 H) 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 8,15 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H) 11,43 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 589, 591 (M+H)+.

Ejemplo 57

40 4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 57A N'-(3-Ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

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

45 Ejemplo 57B

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10C sustituyendo Bromometil-3-fluoro-benceno en lugar de 1-clorometil-4-metoxi-benceno (0,56 g, 100%).

Ejemplo 57C

50 4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10D sustituyendo 1-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-benceno en lugar de 1-Cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-nitro-benceno (0,57 g, 77%).

Ejemplo 57D

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

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10E sustituyendo 4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol en lugar de 4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,501 g, 96%).

Ejemplo 57E

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

- 10 Una solución del producto del Ejemplo 57A (35 mg, 0,2 mmol) y el producto del Ejemplo 57D (68 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó en forma gradual desde la temperatura ambiente hasta 130 °C en un baño de aceite durante un periodo de 15 minutos, seguido de calentamiento a 130 °C durante un adicional de 1,5 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25mm x 100mm, 7µm de tamaño de partículas) con el uso de un gradiente de 10% hasta 100% acetronitrilo/0,1% ácido trifluoroacético en agua durante 8 minutos (tiempo de corrida de 10 minutos) a un caudal de flujo de 40 ml/min para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (28 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 5,14 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,14 (m, 8 H) 7,49 (m, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 471 (M+H)+.
- 15

Ejemplo 58

- 20 4-[4-(2-Metil-benciloxi)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- El producto del ejemplo 17A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 17A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (50 mg, 54%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,31 (s, 3 H) 5,09 (s, 2 H) 6,66 (m, 2 H) 7,01 (m, 1 H) 7,19 (m, 7 H) 7,42 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J = 7,91, 4,23 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 467 (M+H)+.
- 25

Ejemplo 59

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

- 30 El producto del ejemplo 19A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 19A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (45 mg, 48%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,30 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,10 (m, 7 H) 7,33 (d, J = 8,07 Hz, 2 H) 7,69 (dd, J = 8,27, 4,23 Hz, 1H) 8,62 (s, 1 H) 8,87 (d, 1=1,12 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 467 (M+H)+.

- 35 Ejemplo 60

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

- 40 El producto del ejemplo 14A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 14A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (40 mg, 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,13 (s, 2 H) 6,66 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 8,43 Hz, 1 H) 7,15 (m, 3 H) 7,35 (m, 3 H) 7,64 (m, 3 H) 8,60 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 531, 533 (M+H)+.

Ejemplo 61

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

- 45 El producto del Ejemplo 36H y el producto del Ejemplo 57A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 36H en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 44%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,08 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 7,54 - 7,70 (m, J = 7,72, 7,72 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 3 H), 6,97 (s, 1 H), 6,63 - 6,72 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 478,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 476,1 (M-H)-.
- 50

Ejemplo 62

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

El producto del ejemplo 18A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 18A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (50 mg, 54%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,31 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,65 (m, 2 H) 7,12 (m, 9 H) 7,78 (dd, J = 8,10 Hz, 4,77 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 9,12 (d, J = 3,15 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 11,03 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 467 (M+H)+.

Ejemplo 63

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

El producto del Ejemplo 10E y el producto del Ejemplo 57A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 10E en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 55%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,07 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 2 H), 6,90 - 6,99 (m, 3 H), 6,62 - 6,69 (m, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 483,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 481,2 (M-H)-.

Ejemplo 64

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

El producto del ejemplo 37A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 37A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 56%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,08 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 7,35, 1,47 Hz, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, J = 7,54, 7,54 Hz, 2 H), 6,61 - 6,71 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 483,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 481,2 (M-H)-.

Ejemplo 65

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

El producto del ejemplo 21A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 21A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (6 mg, 6%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 11,17 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,09 - 9,20 (m, J = 3,68 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,78 - 7,96 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 6,25 Hz, 1 H), 6,57 - 6,70 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 478,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 476,2 (M-H)-.

Ejemplo 66

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

El producto del Ejemplo 31A y el producto del Ejemplo 57A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 31A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,07 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,16 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 2 H), 6,93 - 7,05 (m, 3 H), 6,89 (dd, J = 8,27, 2,02 Hz, 1 H), 6,61 - 6,71 (m, 2 H), 5,8 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 483,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 481,2 (M-H)-.

Ejemplo 67

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

El producto del Ejemplo 16A y el producto del Ejemplo 57A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 16A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 16%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,09 (s, 2 H), 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,57 - 7,69 (m, 3 H), 8,59 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 531 (M+H)+, ESI- m/z 529 (M-H)-.

Ejemplo 68

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

El producto del Ejemplo 15A y el producto del Ejemplo 57A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento

en el Ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 15A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (40 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 5,12 (s, 2 H), 6,67 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,36 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 531 (M+H)+, ESI- m/z 529 (M-H)-.

Ejemplo 69

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

El producto del Ejemplo 27A y el producto del Ejemplo 57A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título que se aisló como la sal del ácido acético (79 mg, 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,10 (s, 3 H), 6,61 - 6,72 (m, 2 H), 6,93 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,24 (s, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 5 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,83 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H); ESI+ m/z 453 (M+H)+, ESI- m/z 451 (M-H)-.

15 4-[4-[1-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 22D (153 mg, 0,367 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A (63 mg, 0,367 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (97 mg, 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,60 (br s, 1H) 9,67 (s, 1H) 9,09 (s, 1H) 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 8,64 (s, 1H) 7,73 (m, J = 3,31 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,36 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,11 (m, 4H) 6,86 (d, J = 9,19 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 5,51 (q, J = 6,62 Hz, 1H) 1,53 (d, J = 6,62 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z, 545, 547 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z, 543, 545 (M-H-TFA)-.

Ejemplo 71

4-[4-[1-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 23A (180 mg, 0,803 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A (140 mg, 0,803 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (60 mg, 12%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,53 (d, J = 6,35 Hz, 3 H) 5,51 (q, 1 H) 6,61 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,93 (dd, J = 8,79, 2,44 Hz, 1 H) 7,06 - 7,8 (m, 3 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,44 (dd, J = 8,54, 5,62 Hz, 2 H) 7,83 - 7,86 (m, J = 8,54, 5,13 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 9,14 (d, J = 2,93 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 485.

Ejemplo 72

4-[4-[1-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 24A (285 mg, 0,80 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A (140 mg, 0,803 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57E para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (150 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,55 (d, J = 6,25 Hz, 1 H) 5,53 (q, J = 6,13 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 7,03 - 7,18 (m, 4 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1H) 8,81 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 485 (M+H)+.

40 Ejemplo 73

(5-Benciloxi-4-cloro-2-fluoro-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 73 A

Éster etílico éster 2-cloro-4-fluoro-fenílico del ácido carbónico

A una solución de 2-cloro-4-fluoro-fenol (0,8 ml, 7,64 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,16 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se agregó etil cloroformiato (0,9 ml, 9,16 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la solución se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 16 horas. A partir de luego diclorometano (20 ml) se agregó a la mezcla, la solución orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título como un aceite (1,65 g, 100%).

50 Ejemplo 73B

Éster etílico éster 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-fenílico del ácido carbónico

Una solución del producto del Ejemplo 73 A (0,88 g, 4,03 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) se enfrió en un

baño de aceite se agregó ácido nítrico humeante (0,27 ml, 6,45 mmol) lentamente para mantener la temperatura a 0°C. La mezcla se agitó durante un adicional de 2 horas, luego agua helada (10 ml) se agregó a la solución y el sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 82%).

5 Ejemplo 73C 2-Cloro-4-fluoro-5-nitro-fenol

A una solución del producto del Ejemplo 73B (0,87 g, 3,30 mmol) en metanol (20 ml) y agua (1 ml) se agregó sodio bicarbonato (2,22 g, 26,4 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El metanol se eliminó a continuación al vacío, diclorometano (20 ml) se agregó a la mezcla, la solución orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,62 g, 98%).

10

Ejemplo 73D

1-Benciloxi-2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10C sustituyendo bromuro de bencilo y el producto del Ejemplo 73C en lugar de 1-clorometil-4-metoxi-benceno y 4-cloro-3-nitro-fenol (0,72 g, 79%).

15

Ejemplo 73E

5-Benciloxi-4-cloro-2-fluoro-fenilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10D sustituyendo el producto del Ejemplo 73D en lugar de 1-Cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-nitro-benceno (77 mg, 100%).

20 Ejemplo 73 F

(5-Benciloxi-4-cloro-2-fluoro-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una solución del producto del ejemplo 10B (17 mg, 0,0927 mmol), y el producto del ejemplo 73E (28 mg, 0,111 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 15 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (8,1 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H), 5,19 (s, 1H), 7,28 - 7,53 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,85 (s, 1 H); MS(ESI) m/z 395 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 74

30 (5-Benciloxi-4-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73F sustituyendo el producto del Ejemplo 57A en lugar del producto del ejemplo 10B (7,9 mg, 19%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,19 (s, 2 H), 7,20 - 7,54 (m, 6 H), 7,65 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,12 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 381 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 75

(5-Benciloxi-2,4-difluoro-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 75A

Éster etílico éster 2,4-difluoro-fenílico del ácido carbónico

[234] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73A sustituyendo 2,4-Difluoro-fenol en lugar de 2-cloro-4-fluoro-fenol (1,48 g, 96%).

40

Ejemplo 75B

éster etílico del éster 2,4-difluoro-5-nitro-fenílico del ácido carbónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73B.

Ejemplo 75C 2,4-Difluoro-5-nitro-fenol

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73C sustituyendo el producto del Ejemplo 73B en lugar del producto de 313B (0,59 g, 89%).

Ejemplo 75D

1-Benciloxi-2,4-difluoro-5-nitro-benceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73D sustituyendo el producto del Ejemplo 75C en lugar del producto de 313C (0,56 g, 63%).

Ejemplo 75E

5-Benciloxi-2,4-difluoro-fenilamina

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73E sustituyendo el producto del Ejemplo 75D en lugar del producto de 313D (89 mg, 100%).

Ejemplo 75F

(5-Benciloxi-2,4-difluoro-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 73F sustituyendo el producto del Ejemplo 75E en lugar del producto del ejemplo 73E. El residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (7,4 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,72 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,19-7,60 (m, 7 H), 7,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,84 (s, 1 H); MS(ESI) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

- 15 (5-Benciloxi-2,4-difluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

Una solución del producto del ejemplo 57A (17 mg, 0,099 mmol), y el producto del ejemplo 73E (28 mg, 0,119 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 15 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (21,4 mg, 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,17 (s, 2 H) 7,19 - 7,59 (m, 7 H) 7,80 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,97 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 9,14 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

4-{2-[Bencil-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-4-benciloxi-fenilsulfanil}-fenol

- 25 A una solución del producto del ejemplo 27 (26,3 mg, 0,062 mmol), bromuro de bencilo (0,0075 ml, 0,062 mmol) y carbonato de potasio (8,6 mg, 0,062 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A partir de luego, la mezcla se vertió en agua helada (10 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N. La solución se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (6,7 mg, 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,74 (s, 3 H) 5,10 (s, 2 H) 5,69 (s, 1 H) 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,02 - 7,18 (m, 2 H) 7,14 - 7,26 (m, 1 H) 7,26 - 7,58 (m, 12 H) 7,86 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 557 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

- 35 (5-Benciloxi-2-bromo-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 78A 5 -Benciloxi-2-bromo-fenilamina

El compuesto del título se realizó de acuerdo con el método de: Boger, D.L., Wysocki, R.J., Ishizaki, T. J. Am. Chem. Soc. 112, 1990, p. 5230-5240. La cantidad obtenida fue de 4,58g, 48%.

Ejemplo 78B

- 40 (5-Benciloxi-2-bromo-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 78A (2,0 g, 7,19 mmol) y el producto del Ejemplo 10B (1,35 g, 7,19 mmol) en ácido acético (15 ml) se calentó en forma gradual desde la temperatura ambiente hasta 130 °C en un baño de aceite durante un período de 15 minutos, seguido de calentamiento a 130 °C durante un adicional de 1,5 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (3,4 g de un jarabe rojo pegajoso, 100%) una porción del cual se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (81 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 11,40 (bs, 1H); MS (ESI⁺) m/z 421/423 (M+H)⁺.

- 50 Ejemplo 79

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

Ejemplo 79A N-(3-Amino-fenil)-2-cloro-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 254A sustituyendo cloruro de 2-cloro-benzoilo en lugar de cloruro de 4-bromo-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro con el uso del procedimiento del Ejemplo 255B para proporcionar el producto del título.

5 Ejemplo 79B

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

El producto del Ejemplo 79A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 254C sustituyendo el producto del Ejemplo 79A en lugar del producto del ejemplo 254B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,45 - 7,54 (m, 4 H), 7,56 - 7,62 (m, 3 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 8,25 - 8,29 (m, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,12 - 9,18 (m, 2 H), 10,70 (s, 1 H), 11,23 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 376 (M+H)⁺, ESI- m/z 374 (M-H)⁻.

Ejemplo 80

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

15 Ejemplo 80A N-(3-Amino-fenil)-2-bromo-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 254A sustituyendo cloruro de 2-bromo-benzoilo en lugar de cloruro de 4-bromo-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro con el uso del procedimiento del Ejemplo 255B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 80B

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

El producto del Ejemplo 80A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 254C sustituyendo el producto del Ejemplo 80A en lugar del producto del ejemplo 254B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 7,44 - 7,54 (m, 4 H), 7,56 - 7,60 (m, 2 H), 7,74 (dd, J = 7,91, 0,92 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 9,11 - 9,19 (m, 2 H), 10,68 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 420 (M+H)⁺, ESI- m/z 418 (M-H)⁻.

Ejemplo 81

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

Ejemplo 81A N-(3-Amino-fenil)-2-metoxi-benzamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 254A sustituyendo cloruro de 2-metoxi-benzoilo en lugar de cloruro de 4-bromo-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro con el uso del procedimiento del Ejemplo 255B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 81B

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

35 El producto del Ejemplo 81A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 254C sustituyendo el producto del Ejemplo 81A en lugar del producto del ejemplo 254B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 3,90 (s, 3 H), 7,08 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,41 - 7,56 (m, 4 H), 7,62 (dd, J = 7,54, 1,65 Hz, 1 H), 7,88 (dt, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,12 - 9,19 (m, 2 H), 10,30 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 372 (M+H)⁺, ESI- m/z 370 (M-H)⁻.

Ejemplo 82

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

Ejemplo 82A

N-(3-Amino-fenil)-3-metoxi-benzamida

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 254A sustituyendo cloruro de 3-metoxi-benzoilo en lugar de cloruro de 4-bromo-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro con el uso del procedimiento del Ejemplo 255B para proporcionar el producto del título.

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

El producto del Ejemplo 82A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del

Ejemplo 254C sustituyendo el producto del Ejemplo 82A en lugar del producto del ejemplo 254B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (35 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,85 (s, 3 H), 7,18 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 3 H), 7,53 - 7,61 (m, 3 H), 7,82 (dd, J = 7,72, 5,15 Hz, 1 H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,09 - 9,17 (m, 2 H), 10,38 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 372 (M+H)+, ESI- m/z 370 (M+H)-.

Ejemplo 83

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

Ejemplo 83A N-(3-Amino-fenil)-3-fluoro-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 254A sustituyendo cloruro de 3-fluoro-benzoilo en lugar de cloruro de 4-bromo-benzoilo seguido de reducción del grupo nitro con el uso del procedimiento del Ejemplo 255B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 83 B

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

El producto del Ejemplo 83A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 254C sustituyendo el producto del Ejemplo 83A en lugar del producto del ejemplo 254B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 28%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,41 - 7,53 (m, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 3 H), 7,77 - 7,86 (m, 3 H), 8,33 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,10 - 9,16 (m, 2 H), 10,48 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H); MS ESI+ m/z 360 (M+H)+, ESI- m/z 358 (M-H)-.

Ejemplo 84

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

Ejemplo 84A

4-(4-Amino-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol

Una solución de 4-cloro-3-nitro anilina (1,0 g, 5,79 mmol), 4-hidroxitiofenol (0,75 g, 6,00 mmol), carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. A partir de luego agua helada (50 ml) se agregó a la solución y la emulsión resultante se trató con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% sodio bicarbonato y 10% cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un sólido rojo como el compuesto del título, (1,45 g, 92%).

Ejemplo 84B 4-(4-Bencilamino-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol

Una solución del producto del ejemplo 84A (0,63 g, 2,4 mmol), benzaldehído (0,24 g, 2,3 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,15 g, 2,4 mmol) en metanol (10 ml) que contiene 1% ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (20 ml) y la solución resultante se concentró al vacío hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se disolvió en acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua, 10% sodio bicarbonato y 10% cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con 1% metanol en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (0,63 g, 77%).

Ejemplo 84C

4-(2-Amino-4-bencilamino-fenilsulfanil)-fenol

Una solución del producto del ejemplo 84B (0,5 g, 1,4 mmol), polvo de hierro (0,49 g, 8,74 mmol) y cloruro de amonio (0,50 g, 9,3 mmol) en a metanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml), y agua (5 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10% cloruro de sodio luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 66%).

Ejemplo 84D

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

Una solución del producto del Ejemplo 10B (30 mg, 0,159 mmol), y el producto del Ejemplo 84C (56,5 mg, 0,17 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (12 mg, 10%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,71 (s, 3 H), 4,50 (s, 2 H), 6,60 - 6,69 (m, 2 H),

6,73 - 6,85 (m, 2 H), 7,04 - 7,29 (m, 6 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H); MS(ESI) m/z 466 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 464 (M-H)⁻.

Ejemplo 85

5 NI-Bencil-4-(4-benciloxi-fenilsulfanil)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno- 1,3-diamina 4-(2-Amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol

10 Una solución de 2-Cloro-5-nitroanilina (3 g, 17,4 mmole), 4-hidroxitiofenol (2,4 g, 19,0 mmol), carbonato de cesio (12,35 g, 38 mmol) en dimetilformamida (35 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. A partir de luego agua helada (200 ml) se agregó a la solución y a la emulsión resultante se agregó acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% sodio bicarbonato y 10% cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (97:3), para proporcionar un sólido amarillo como el compuesto del título (2,1 g, 46%).

Ejemplo 85B

2-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-5-nitro-fenilamina

15 Una emulsión que contiene del producto del Ejemplo 85A (0,2 g, 0,763 mmole) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,763 mmole) en dimetilformamida (5 ml) se trató con bromuro de bencilo (0,091 ml, 0,763 mmole) y la emulsión resultante se agitó 18 horas a temperatura ambiente. A partir de luego agua helada (50 ml) se agregó a la solución y a la emulsión resultante se agregó acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un sólido amarillo como el compuesto del título (0,24 g, 89%).

Ejemplo 85C

[2-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-5-nitro-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

25 [235] Una solución del producto del Ejemplo 10B (62 mg, 0,331 mmol), y el producto del ejemplo 85B (120 mg, 0,331 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío dejando un aceite marrón como el compuesto del título (0,15 g, 92%). El compuesto se usó sin purificación en el paso siguiente.

Ejemplo 85D

4-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-1,3-diamina

30 Una solución del producto del Ejemplo 85C (0,150 g, 0,303 mmole), polvo de hierro (0,10 g, 1,86 mmol) y cloruro de amonio (0,10 g, 1,98 mmol) en una solución de metanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (1 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10% cloruro de sodio luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 42%).

Ejemplo 85E

NI-Bencil-4-(4-benciloxi-fenilsulfanil)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-1,3-diamina

40 Una mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo 85D (0,06 g, 0,130 mmole), benzaldehído (0,013g, 0,130 mmole) y cianoborohidruro de sodio (0,0081 g, 0,13 mmole) en metanol (1 ml) que contiene 1 gota de ácido acético se agitó 18 hr a temperatura ambiente. El solvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (12 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,69 (s, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 6,60 (dd, J = 8,46, 2,57 Hz, 1 H), 6,72 - 6,89 (m, 3 H), 6,94 - 7,09 (m, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,46 (m, 11 H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 10,69 (s, 1 H).

Ejemplo 86

4-[4-[(Furan-3-ilmetil)-amino]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 86A

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol

50 Una solución del producto del Ejemplo 10B (340 mg, 1,80 mmol), y el producto del ejemplo 85A (480 mg, 1,80 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 30 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío dejando un aceite

marrón como el compuesto del título (0,65 g, 89%).

Ejemplo 86B

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

- 5 Una emulsión del producto del Ejemplo 86A (0,19 g, 0,469 mmol) y 10% Pd/C (0,025 g) en ácido acético (3 ml) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno con agitación durante 2 hr a temperatura ambiente. La emulsión se filtró y el solvente se eliminó al vacío dejando un sólido marrón como una sal de acetato del compuesto del título (0,21 g, 91%).

Ejemplo 86C

4-[4-[(Furan-3-ilmetil)-amino]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 10 Una solución del producto del Ejemplo 86B (69,7 mg, 0,141 mmol), 3-furaldehído (13,5 mg, 0,141 mmol) y cianoborohidruro de sodio (8,7 mg, 0,141 mmol) en 2 ml metanol se agitó 18 hr a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (16 mg, 14%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3 H), 3,85 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,62 - 6,75 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H).
- 15

Ejemplo 87

4-{2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenilsulfanil}-fenol

- 20 Una solución del producto del Ejemplo 86B y 3-tiofeno carboxaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86C sustituyendo 3-tiofeno carboxaldehído en lugar de 3- furaldehído para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 37%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 3,74 (s, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 6,52 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 6,64 - 6,76 (m, 1 H), 6,86 - 6,99 (m, 3 H), 7,02 - 7,14 (m, 1 H), 7,19 - 7,34 (m, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 11,65 (s, 1 H).

Ejemplo 88

4-{2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-fenilsulfanil}-fenol

- 30 Una solución del producto del Ejemplo 86B y 1-naftaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86C sustituyendo 1-naftaldehído en lugar de 3-furaldehído para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 12%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3 H), 4,73 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,45 - 6,60 (m, 2 H), 6,67 - 6,80 (m, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 2 H), 7,17 - 7,34 (m, 1 H), 7,43 - 7,54 (m, 1 H), 7,51 - 7,71 (m, 4 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H), 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,95 - 8,9 (m, 2 H), 8,10 - 8,18 (m, 1 H), 8,22 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,82 - 8,89 (m, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 11,64 (s, 1 H).

Ejemplo 89

4-[4-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 40 Una solución del producto del Ejemplo 86B y 2-furaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86C sustituyendo 2-furaldehído en lugar de 3-furaldehído para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 16%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,69 - 2,81 (m, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 6,27 - 6,44 (m, 1 H), 6,45 - 6,59 (m, 2 H), 6,46 - 6,60 (m, 3 H), 6,68 - 6,78 (m, 2 H), 6,89 - 7,00 (m, 2 H), 7,20 - 7,33 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 11,73 (s, 1 H).

4-{2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenilsulfanil}-fenol

- 45 Una solución del producto del Ejemplo 86B y 2-tiofeno carboxaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86C sustituyendo 2-tiofeno carboxaldehído en lugar de 3- furaldehído para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 16%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,64 - 2,86 (m, 3 H), 4,47 (s, 2 H), 6,46 - 6,57 (m, 2 H), 6,64 - 6,78 (m, 3 H), 6,87 - 7,00 (m, 3 H), 7,02 - 7,13 (m, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 2 H), 7,32 - 7,48 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H).
- 50

Ejemplo 91

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

Ejemplo 91A

4-[4-(4-Bromo-bencilamino)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 84A y 4-Bromobenzaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84B sustituyendo 4-Bromobenzaldehído en lugar del producto del ejemplo 84A para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,11 g, 73%).

Ejemplo 91B

4-[2-Amino-4-(4-bromo-bencilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 10 Una solución del producto del Ejemplo 91A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 76%).

Ejemplo 91C

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

- 15 Una solución del producto del ejemplo 10B (50 mg, 0,266 mmol), y el producto del ejemplo 91B (110 mg, 0,266 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 15%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 6,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,54 - 6,69 (m, 2 H), 6,85 - 7,03 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,46 - 7,61 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 19,12 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 11,46 (s, 1 H).
- 20

Ejemplo 92

N1-Bencil-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencen-1,3-diamina

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenilamina

Ejemplo 92A

- 25 Una solución de 4-cloro-3-nitro anilina (1,0 g, 5,79 mmol), 4-metoxitiofenol (0,84 g, 6,00 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. A partir de luego agua helada (50 ml) se agregó a la solución y la emulsión resultante se trató con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un sólido rojo como el compuesto del título (1,5 g, 94%).
- 30

Ejemplo 92B

Bencil-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amina

- 35 Una solución del producto del ejemplo 92A (0,50 g, 1,81 mmol), benzaldehído (0,19 g, 1,18 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,11 g, 1,8 mmol) en metanol (10 ml) que contiene 1% ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (20 ml) y la solución resultante se concentró al vacío hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se disolvió en acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua, 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con 1% metanol en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo ladrillo (0,62 g, 91%).
- 40

Ejemplo 92C

N1 -Bencil-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno-1,3-diamina

Una solución del producto del ejemplo 92B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C para proporcionar el compuesto del título (0,49 g, 89%).

- 45 Ejemplo 92D

N1-Bencil-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-1,3-diamina

- 50 Una solución del producto del ejemplo 10B (27,8 mg, 0,148 mmol), y el producto del ejemplo 92C (49 mg, 0,148 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido

trifluoroacético (15 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,64 - 2,81, (m, 3 H) 3,56- 3,71, (m, 3 H) 4,29 (s, 2 H), 6,61 - 6,75 (m, 3 H), 6,95 - 7,07 (m, 2 H), 7,16 - 7,45 (m, 8 H), 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,80 (d, 1H), 11,34 (s, 1 H).

Ejemplo 93

- 5 N1-Bencil-4-(4-metoxi-fenoxi)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-1,3-diamina

Ejemplo 93A

4-(4-Metoxi-fenoxi)-3-nitro-fenilamina

- 10 Una solución de 4-cloro-3-nitro anilina (1,0 g, 5,79 mmol), 4-metoxifenol (0,74 g, 6,0 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. A partir de luego agua helada (50 ml) se agregó a la solución y la emulsión resultante se trató con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un sólido rojo como el compuesto del título (1,1 g, 73%).

Ejemplo 93B

- 15 N1 -Bencil-4-(4-metoxi-fenoxi)-benceno-1,3 -diamina

Una solución del producto del Ejemplo 93A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92B sustituyendo el producto del Ejemplo 93 A en lugar del producto del ejemplo 92A que se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 12%).

Ejemplo 93C

- 20 N1-Bencil-4-(4-metoxi-fenoxi)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-l, 3-diamina

- 25 Una solución del producto del ejemplo 10B y el producto del Ejemplo 93B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92D sustituyendo el producto del Ejemplo 93 B en lugar del producto del ejemplo 92C que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (8 mg, 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,55 - 2,68 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 4,26 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 6,27 (t, J = 5,88 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,64, 2,76 Hz, 1 H), 6,64 - 6,87 (m, 6 H), 7,18 - 7,45 (m, 6 H), 8,48 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

Ejemplo 94

N1-Bencil-4-(4-benciloxi-fenoxi)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-1,3-diamina

Ejemplo 94A

- 30 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-nitro-fenilamina

- 35 Una solución de 4-cloro-3-nitro anilina (2,0 g, 11,16 mmol), 4-benciloxifenol (2,55 g, 12,76mmol), hidróxido de potasio en polvo (0,94 g, 16,80 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se calentó a 120 °C durante 20 horas. A partir de luego agua helada (50 ml) se agregó a la solución y la emulsión resultante se trató con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un sólido rojo oscuro como el compuesto del título, (2,07 g, 53%).

Ejemplo 94B

N1 -Bencil-4-(4-benciloxi-fenoxi)-benceno-1,3-diamina

- 40 Una solución del producto del Ejemplo 94A se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92B sustituyendo el producto del Ejemplo 94A en lugar del producto del ejemplo 92A que se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 91%).

Ejemplo 94C

N1-Bencil-4-(4-benciloxi-fenoxi)-N3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-benceno-1,3-diamina

- 45 Una solución del producto del ejemplo 10B y el producto del Ejemplo 94B se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92D sustituyendo el producto del Ejemplo 94B en lugar del producto del ejemplo 92C que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (12 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,70 (s, 3 H), 4,27 (s, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 4,99 - 5,12 (m, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,82, 2,94 Hz, 1 H), 6,70 - 6,92 (m, 9 H), 6,90 - 7,00 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 5 H), 7,70 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,67 - 8,86 (m, 2 H), 11,22 (s, 1 H).

- 50 Ejemplo 95

4-[4-Amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 95A

4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol

5 Una solución del producto del Ejemplo 10B (340 mg, 2,31 mmol), y el producto del ejemplo 85A (610 mg, 2,30 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío suministrando un aceite marrón como el compuesto del título (0,92 g, 92%).

Ejemplo 95 B

4-[4-Amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

10 Una emulsión del compuesto preparado en el Ejemplo 95A (0,7 g, 1,73 mmol) y 10% Pd/C (100 mg) en ácido acético (10 ml) y metanol (10 ml) se colocó bajo atmósfera de globo de hidrógeno con agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. La emulsión se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido acético (540 mg, 63%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,91 (s, 6H), 3,27 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,57 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 404 (M+H)+.

15

Ejemplo 96

4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fenetilamino-fenilsulfanil]-fenol

20 Una solución que contiene el producto del Ejemplo 95B (65 mg, 0,124 mmole), fenilacetaldéhidó (15 mg, 0,124 mmole) y cianoborohidruro de sodio (10 mg, 0,199 mmole) en 2 ml metanol se agitó 18 hr a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,28 (d, 6 H), 2,31 - 2,48 (m, 1 H), 2,78 - 2,93 (m, 2 H), 3,16 - 3,35 (m, 2 H), 4,17 - 4,36 (m, 2 H), 4,73 - 4,91 (m, 1 H), 6,47 - 6,59 (m, 2 H), 6,61 - 6,74 (m, 1 H), 6,86 - 7,01 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,15 - 7,27 (m, 1 H), 7,19 - 7,39 (m, 6 H), 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 11,61 (s, 1 H).

25

Ejemplo 97

4-[4-(Ciclopentilmetil-amino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

30 Una solución que contiene el producto del Ejemplo 95B se hizo reaccionar con ciclopentanecarbaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 96 sustituyendo ciclopentanecarbaldehído en lugar de fenilacetaldéhidó que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,26 - 1,43 (m, 6 H), 1,53 (s, 4 H), 1,75 (d, J = 3,31 Hz, 4 H), 2,01 - 2,19 (m, 1 H), 2,92 (d, J = 6,99 Hz, H), 3,20 - 3,36 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,58 - 6,73 (m, 1 H), 6,87 - 7,00 (m, 2 H), 6,98 - 7,13 (m, 1 H), 7,17 - 7,36 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 10,98 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H).

Ejemplo 98

NI-Bencil-N3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno-1,3-diamina

40 Una solución del producto del Ejemplo 36E (40,4 mg, 0,187 mmol) y el producto del ejemplo 92C (62,8 mg, 0,187 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotativa, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó al vacío, luego se purifica por cromatografía flash con gel de sílice con un gradiente de 15% hasta 20% acetato de etilo/cloruro de metileno as eluent para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (29,6 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,11 - 3,26 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 4,30 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 6,53 (dd, J = 8,46, 2,57 Hz, 1 H) 6,66 - 6,78 (m, 3 H) 6,95 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,12 - 7,28 (m, 2 H) 7,28 - 7,44 (m, 4 H) 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 508 (M+H)+.

45

Ejemplo 99

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-pirrol-1-il-fenilsulfanil]-fenol

50 A una solución del producto del Ejemplo 86B (50 mg, 0,101 mmol) y dialdehído succínico (solución al 40% en agua) (0,065 ml, 0,303 mmol) en tolueno (5 ml) y metanol (3 ml) se agregó tamices moleculares 4A (100 mg). La mezcla luego se calentó hasta 60 °C durante 7 horas, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío, una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (20 ml) se agregó y la mezcla se extrae con diclorometano (2 x 25 ml) y dioxano (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al

vacío luego el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (14 mg, 26%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 6,26 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 426 (M+H)+.

Ejemplo 100

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

A una solución del producto del Ejemplo 86B (50 mg, 0,101 mmol) y el producto del Ejemplo 10B (19 mg, 0,101 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y metanol (2 ml) se agregó. El sólido resultante se recolectó y se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (12 mg, 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3H), 2,68 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,58 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,95 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 519 (M+H)+.

Ejemplo 101

4-[4-(4-Bromo-bencilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución que contiene el producto del Ejemplo 95 B se hizo reaccionar con 4-Bromobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 96 sustituyendo 4-Bromo-benzaldehído en lugar de fenilacetaldehído que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (7 mg, 3%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,30 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,53 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 574 (M+H)+.

Ejemplo 102

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

A una solución del producto del Ejemplo 10B (100 mg, 0,575 mmol) y el producto del Ejemplo 6c (146 mg, 0,632 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a continuación hasta alcanzar la temperatura ambiente, luego se agregó metanol (5 ml) a la solución y el sólido resultante se recolectó y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 56%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,29 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 9,76 (bs, 1H), 9,96 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 375 (M+H)+.

Ejemplo 103

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

A una solución del producto del Ejemplo 10B (90 mg, 0,517 mmol) y el producto del Ejemplo 51 (122 mg, 0,569 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a continuación hasta alcanzar la temperatura ambiente, el sólido resultante se recolectó y se lavó con metanol, luego se disolvieron 50 mg del material en dioxano (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico seguido de eliminación del solvente al vacío para proporcionar el compuesto del título como una sal de hidrocioruro. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,37 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 7,18 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,82 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 359 (M+H)+.

Ejemplo 104

[3-(3-Bromo-fenoximetil)-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 104A

I-Nitro-3-(3-bromo-fenoximetil)-benceno

A una solución de cloruro de 3-nitrobencilo (1,0 g, 5,83 mmol), 3-bromofenol (1,01 g, 5,83 mmol) y carbonato de potasio (806 mg, 5,83 mmol) en acetona (25 ml) se calentó hasta el reflujo durante 23 horas. Después de enfriar el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío hasta obtener un residuo amarillo que se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con Solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (25 ml) y agua (25 ml) luego se secó y se concentró al vacío hasta obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,64 g, 91%).

Ejemplo 104B

3-(3-Bromo-fenoximetil)-fenilamina

A una solución del producto del Ejemplo 104A (1,64 g, 5,32 mmol), polvo de hierro (1,49 g, 26,62 mmol) y cloruro de amonio (430 mg, 7,98 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml), agua (6 ml) y etanol (20 ml) se calentó

hasta el reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se filtró a través de un taco de celite, el cual se lavó con etanol y el filtrado resultante se concentró al vacío. A continuación se disolvió el material en agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se secó y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,43 g, 97%).

5 Ejemplo 104C

[3-(3-Bromo-fenoximetil)-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

A una solución del producto del Ejemplo 10C (50 mg, 0,266 mmol) y el producto del Ejemplo 104B (74 mg, 0,266 mol) en ácido acético (3 ml) se calentó hasta 130°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (62 mg, 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,71 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,75 (bs, 1H); MS (ESI)+ m/z 421/423 (M+H)+.

Ejemplo 105

15 (3'-Metoxi-5-metil-bifenil-3-il)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 105A

2-Bromo-5 -metil-fenilamina

El compuesto del título se preparó desde 3-Bromo-5-nitrotolueno (1,08 g, 5,0 mmol) con el uso de las condiciones del Ejemplo 104B para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0,8 g, 86%).

20 Ejemplo 105B

(3-Bromo-5-metil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 105A (0,8 g, 4,3 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10C con el uso del procedimiento del Ejemplo 104C sustituyendo el producto del Ejemplo 105A en lugar del producto del ejemplo 104B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 99:1 diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (1,1 g, 77%).

25 Ejemplo 105C

(3'-Metoxi-5-metil-bifenil-3-il)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del ejemplo 105B (0,066 g, 0,2 mmol), ácido 3-Metoxi fenilborónico (0,043 g, 0,28 mmol), carbonato de cesio (0,1 g, 0,3 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,014 g, 0,02 mmol) se combinaron en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se calentaron hasta 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua helada (20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N. La solución se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (12 mg, 13%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,45 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,98 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 11,34 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 357 (M+H)+.

Ejemplo 106

{2-2-(4-Metoxi-fenil)-etil}-5-metil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-t]pirimidin-4-il)amina

40 Ejemplo 106A

1-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil-4-metil-2-nitro-benceno

A una solución de 1-Bromo-4-metil-2-nitro-benceno (0,76g, 3,5 mmol), 1-metoxi-4- vinil-benceno (0,59 g, 4,4 mmol), trietilamina (0,88 g, 8,8 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,022 g) y acetato de paladio (0,008g) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se colocó en un tubo de alta presión y se purgó con nitrógeno durante 10 mins. El tubo se selló y se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se repartió con agua y acetato de etilo ajustando el pH hasta 3. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se trituró con hexano/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 58%).

Ejemplo 106B

2-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-5-metil-fenilamina

50 A una solución del producto del Ejemplo 106A (164 mg, 0,6 mmol) y 10% paladio sobre carbón activado (50 mg) en

etanol (20 ml) se hidrogenó con un globo de hidrógeno durante tres días. El solvente se filtró a través de celite, se lavó con etanol y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 97%).

Ejemplo 106C

{2-2-(4-Metoxi-fenil)-etil}-5-metil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-c]pirimidin-4-il)amina

- 5 El producto del Ejemplo 106B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10C con el uso del procedimiento del Ejemplo 104C sustituyendo el producto del Ejemplo 106B en lugar del producto del ejemplo 104B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 99:1 diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,30 (s, 3 H), 2,69 (m, 7 H), 3,64 (s, 3 H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 9,83 (s, 1 H); (ESI+) m/z 385 (M+H)+.

Ejemplo 107

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

- 15 El producto del Ejemplo 6c se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 10F sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 10E y sustituyendo el producto del Ejemplo 57A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,31 (s, 3 H), 6,61 - 6,78 (m, 2 H), 7,2 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 7,24 (s, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,46, 4,41 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,14 - 9,19 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 361 (M+H)+.

Ejemplo 108

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

- 25 El producto del Ejemplo 51 se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 10F sustituyendo el producto del Ejemplo 51 en lugar del producto del ejemplo 10E y sustituyendo el producto del Ejemplo 57A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,37 (s, 3 H), 7,09 - 7,27 (m, 6 H), 7,35 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,83 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 9,13 (d, J = 3,31 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 345 (M+H)+.

Ejemplo 109

N-{4-[4-Metil-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

- 30 El producto del Ejemplo 7b se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento del Ejemplo 10F sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 10E y sustituyendo el producto del Ejemplo 57A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,02 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 7,13 - 7,35 (m, 5 H), 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,87 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,01 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)+.

Ejemplo 110

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

- 40 [411] El producto del Ejemplo 6c se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,29 (t, J = 6,89 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,13 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 403 (M+H)+.

Ejemplo 111

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

- 50 A una solución del producto del Ejemplo 110 (50 mg, 0,124 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se agregó cloruro de sulfúrico (0,01 ml, 0,124 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante un adicional de 30 minutos luego se concentró al vacío y se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (19 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 8,74 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,42 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 437 (M+H)+.

Ejemplo 112

2,6-Dicloro-4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

A una solución del producto del Ejemplo 110 (50 mg, 0,124 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se agregó cloruro de sulfurilo (0,02 ml, 0,248 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante un adicional de 30 minutos luego se concentró al vacío y se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (17 mg, 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,22 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 472 (M+H)+.

Ejemplo 113

4-[4-Hidroximetil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 113 A

éster metílico del ácido 4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico

Una solución de éster metílico del ácido 4-Cloro-3-nitro-benzoico (4,0 g, 18,55 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (25 ml) se trató con 4-mercaptofenol (2,34 g, 18,55 mmol) y carbonato de cesio (9,07 g, 27,83 mmol) a temperatura ambiente durante 23 horas. El solvente se eliminó a continuación por evaporación rotativa al vacío, el residuo se absorbió en agua (100 ml) y se ajustó el pH hasta 3 con HCl 1N acuoso. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró por evaporación rotativa para proporcionar el producto como un aceite naranja contaminado con N,N-dimetilformamida (7,28 g).

Ejemplo 113B

éster metílico del ácido 3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-benzoico

Una suspensión del producto del ejemplo 113A (como un aducto de mono DMF) (7,25 g, 19,23 mmol) cloruro de amonio (1,54 g, 28,8 mmol) y polvo de hierro (5,37 g, 96,15 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml), agua (25 ml) y etanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, y la mezcla se filtró a través de un taco de celite, que a continuación se lavó con metanol, y el filtrado se concentró hasta obtener un sólido al vacío. El residuo se disolvió a continuación en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,2 g, 79%).

Ejemplo 113C 4-(2-Amino-4-hidroximetil-fenilsulfanil)-fenol

Al producto del Ejemplo 113B (500 mg, 1,82 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó una solución de hidruro doble de litio y aluminio (1,0M en THF, 1,8 ml, 1,82 mmol) gota a gota a temperatura ambiente seguido de calentamiento de la mezcla hasta 70 °C durante 4 horas. A continuación se agregó cuidadosamente agua (25 ml) a la solución y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (295 mg, 66%).

Ejemplo 113D

4-[4-Hidroximetil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 113C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 113C en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 31%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,30 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,98 (m, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,43 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 419 (M+H)+.

Ejemplo 114

éster 4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzílico del ácido acético

El producto del Ejemplo 113C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 113C en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (12 mg, 11%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,05 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,75 (bs, 1H), 11,79 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)+.

Ejemplo 115

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

El producto del Ejemplo 7b se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,02 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,28 (t, J = 6,89 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 11,46 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 444 (M+H)+.

Ejemplo 116

(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-amina

10 Ejemplo 116 A

1-(4-Metoxi-fenoxi)-4-metil-2-nitro-benceno

4-Metoxi-fenol se hizo reaccionar con 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 122a sustituyendo 4-metoxi-fenol en lugar de hidroquinona para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 116B

15 2-(4-Metoxi-fenoxi)-5-metil-fenilamina

El producto del Ejemplo 116A se redujo de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 104B sustituyendo el producto del Ejemplo 116A en lugar del producto del ejemplo 104A para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 116C

(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-amina

20 El producto del Ejemplo 116B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 116B en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 3,26 (dt, J = 13,74, 6,85 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 6,77 - 6,96 (m, 5 H), 7,18 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 11,33 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 401 (M+H)+.

25

Ejemplo 117

4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenoxi]-fenol

El producto del Ejemplo 122b se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 122b en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 3,27 (t, J = 6,89 Hz, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 6,75 - 6,85 (m, 3 H), 7,16 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 387 (M+H)+.

30

Ejemplo 118

35 (7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

El producto del Ejemplo 6a (5,0 g, 175 mmol) se hizo reaccionar con 4-metoxi-bencenotiol (2,45 g, 175 mmol) durante 18 h siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6b lo que dio 1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-4-metil-2-nitro-benceno, que se redujo con SnCl₂ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 lo que dio 2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina.

40

5-2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo 2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 3,28 (t, J = 6,89 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,81 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,06 - 7,20 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 417 (M+H)+.

45

Ejemplo 119

(7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-yl)-[5-metil-2-fenilsulfanil-fenil]-amina

Ejemplo 119A

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

La cetona metilica de ciclopropilo se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 36A-36E para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 119B

(7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

- 5 El producto del Ejemplo 51 se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo el producto del Ejemplo 51 en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 119 A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,05 - 1,19 (m, 4 H), 2,22-2,41 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 7,05 - 7,31 (m, 7 H), 7,37 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 385 (M+H)+.

Ejemplo 120

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

- 15 El producto del Ejemplo 6c se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo el producto del Ejemplo 119A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,05 - 1,22 (m, J = 1,84 Hz, 4 H), 2,24 - 2,39 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 6,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,09, 1,47 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 401 (M+H)+.

Ejemplo 121

- 20 N-{4-[2-(7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

- 25 El producto del Ejemplo 7b se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 119A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,13 (d, J = 6,25 Hz, 4 H), 2,02 (s, 3 H), 2,22 - 2,38 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 7,07 (s, 2 H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ES1+) m/z 442 (M+H)+.

Ejemplo 122

- 30 4-[2-(7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenoxi]-fenol

Ejemplo 122a 4-(4-metil-2-nitrofenoxi)fenol

- 35 Una solución de hidroquinona (3,2 g, 29,0 mmol) y K₂CO₃ (8,0 g, 54,0 mmol) en 40 ml de DMF se calentó a 100 °C con 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenzoceno (3,0 g, 19,3 mmol) con agitación durante 24 horas. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lava con agua y se seca la fase orgánica sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5% EtOAc/hexano lo que dio un aceite naranja (1,89 g, 40%).

Ejemplo 122b 4-(2-amino-4-metilfenoxi)fenol

- 40 El producto del Ejemplo 122a (1,89 g, 7,71 mmol) se redujo con SnCl₂ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 lo que dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,42 g, 86%).

Ejemplo 122c

4-(2-(7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilfenoxi)fenol

- 45 El producto del Ejemplo 122b se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo el producto del Ejemplo 122b en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 119A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,03 - 1,18 (m, J = 6,25 Hz, 4 H), 2,20 - 2,35 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 6,57 - 6,85 (m, 5 H), 7,03 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 385 (M+H)+.

Ejemplo 123

- 50 (7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-amina

5 El producto del Ejemplo 116B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo el producto del Ejemplo 116B en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 119A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,02 - 1,20 (m, J = 6,25 Hz, 4 H), 2,21 - 2,37 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 6,75 - 6,92 (m, 5 H), 7,06 (dd, J = 8,64, 0,92 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H); MS (ESI)⁺ m/z 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

(7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

10 El producto del Ejemplo 6a (5,00 g, 17,53 mmol) se hizo reaccionar con 4- fluorotiofenol (2,24 g, 17,53 mmol) en place de tiofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5H durante 18 h lo que dio 1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-4-metil-2-nitro-benceno que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5 % EtOAc /hexano suministrando un sólido (3,39 g, 74 %).

15 1-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-4-metil-2-nitro-benceno se redujo con SnCl₂ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 lo que dio 2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina.

20 Se hizo reaccionar 2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo 2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 119A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,96 - 1,19 (m, J = 6,25 Hz, 4 H), 2,22 - 2,42 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 7,02 - 7,28 (m, 6 H), 7,33 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H); MS (ESI)⁺ m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

(7-Ciclopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

25 2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina (Ejemplo 118) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 119A con el uso del procedimiento del Ejemplo 102 sustituyendo 2-(4- Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 119A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,96 - 1,30 (m, J = 5,52 Hz, 4 H), 2,21 - 2,42 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,99 - 7,12 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H); MS (ES1)⁺ m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

[2-(4-Metoxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

35 El producto del Ejemplo 116B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10C con el uso del procedimiento del Ejemplo 104C sustituyendo el producto del Ejemplo 116B en lugar del producto del ejemplo 104B para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,33 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 6,80 - 6,95 (m, 5 H), 7,18 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 11,32 (s, 1 H).

Ejemplo 127

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

Ejemplo 127A

N'-(6-terc-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

45 3,3-Dimetil-2-butanona se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 36A-36E para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 127B

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

50 El producto del Ejemplo 6c se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 127A con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del Ejemplo 36H y sustituyendo el producto del Ejemplo 127A en lugar del producto de 276E para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (40 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,44 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16

(m, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,01 d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,22 (bs, 1H); MS (ES1)+m/z 417 (M+H)+.

Ejemplo 128

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(7-propil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

- 5 El producto se preparó con el uso del procedimiento del Ejemplo 36A sustituyendo 2-pentanona en lugar de metil isopropil cetona para dar el intermediario que a continuación se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos secuenciales de los Ejemplos 36A-36E.

Ejemplo 128A

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

- 10 El producto se preparó con el uso del procedimiento del Ejemplo 36A sustituyendo 2-pentanona en lugar de metil isopropil cetona para dar el intermediario que a continuación se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos secuenciales de los Ejemplos 36A-36E.

Ejemplo 128B

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(7-propil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

- 15 El producto del Ejemplo 51 (49 mg 0,231 mmol) y el producto del Ejemplo 128A (50 mg, 0,231 mmol) se disolvieron en ácido acético (1 ml) y se calienta hasta 130 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente un sólido en el solvente ácido acético apareció que se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido acético (68 mg, 62%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H); MS (ESI)+ m/z 387 (M+H)+.
- 20

Ejemplo 129

3-[4-Metil-2-(7-propil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 25 El producto del Ejemplo 6a (10,14 g, 35,6 mmol) se hizo reaccionar con 3-(4-metil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol (4,48 g, 35,6 mmol) durante 18 h siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6b lo que dio 3-(4-Metil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol (7,88 g, 85 %), que se redujo con SnCl₂ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 lo que dio 3-(2-amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol.

- 30 3-(2-amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol (49 mg 0,231 mmol) y el producto del Ejemplo 128A (50 mg, 0,231 mmol) se disolvieron en ácido acético (1 ml) y se calienta hasta 130 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente apareció un sólido en el solvente ácido acético el cual se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido acético (78 mg, 68%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,57 (m, 3H), 7,00 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H); MS (ESI)+ m/z 403 (M+H)+.

Ejemplo 130

- 35 N-{4-[4-Metil-2-(7-propil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

- 40 El producto del Ejemplo 7b (49 mg 0,231 mmol) y el producto del Ejemplo 128A (50 mg, 0,231 mmol) se disolvieron en ácido acético (1 ml) y se calentaron hasta 130 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y la eliminación del solvente ácido acético al vacío se agregó metanol (3 ml) al aceite lo que provocó la formación de un sólido que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título 80 mg, 78%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H); MS (ESI)+ m/z 444 (M+H)+.

Ejemplo 131

4-[4-Metil-2-(7-propil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- 45 El producto del Ejemplo 6c (49 mg 0,231 mmol) y el producto del Ejemplo 128A (50 mg, 0,231 mmol) se disolvieron en ácido acético (1 ml) y se calienta hasta 130 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente apareció un sólido en el solvente ácido acético el cual se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido acético (77 mg, 68%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H); MS (ESI)+ m/z 403 (M+H)+.
- 50

Ejemplo 132

N-[4-[5-Hidroxi-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil]-acetamida

Una mezcla de 2-metil-4-nitro-5-cloro fenol (1,5 g, 8,0 mmol), 4-Acetamido tiofenol (1,6 g, 8,8 mmol) y carbonato de cesio (5,74 g, 17,6 mmol) en DMF (10 ml) se calentó 2,5 h a 100 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, luego, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se eliminó al vacío dejando N-[4- (5-Hidroxi-4-metil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida como un sólido (2,5 g, 81 %). Una solución de N-[4-(5-Hidroxi-4-metil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida (2,5 g, 6,45 mmol), polvo de hierro (1,79 g, 32 mmol) y cloruro de amonio (0,514 g, 9,6 mmol) en una solución de metanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml), y agua (5 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10% cloruro de sodio luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-[4- (2-Amino-5-hidroxi-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida (1,7g, 91 %).

N-[4-(2-Amino-5-hidroxi-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo N-[4-(2- amino-5-hidroxi-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-acetamida en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 3,27 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 11,36 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 460 (M+H)+.

Ejemplo 133

N,-(4-Benciloxi-fenil)-N2-(7-isopropil-pirido[2,3-c]pirimidin-4-il)-4r/V,-dimetil-benceno-1,2-diamina

Ejemplo 133 A (4-Benciloxi-fenil)-(4-metil-2-nitro-fenil)-amina

Una mezcla de 4-metil-2-nitroanilina (1,006 g, 6,612 mmol), 4- benciloxibromobenceno (5,794 g, 22,02 mmol), yoduro cuproso (62,9 mg, 0,3306 mmol), carbonato de potasio (0,914 g, 6,612 mmol) y o-xileno anhidro (18 ml) se calentó a 150° durante 24 horas. Se agregó un adicional de yoduro cuproso (30 mg) y se calienta un adicional de 6 horas a 160°. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de 1:1 cloruro de metileno/hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título como un aceite rojo que se cristalizó lentamente (1,23 g, 56%).

Ejemplo 133B

(4-Benciloxi-fenil)-metil-(4-metil-2-nitro-fenil)-amina

Una solución del producto del Ejemplo 133A (229,4 mg, 0,6861 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 55 mg, 1,372 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó yoduro de metilo (0,171 ml, 2,744 mmol) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró por evaporación rotativa al vacío. El residuo se absorbió en agua (30 ml) y se extrae con cloruro de metileno (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación rotativa al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (239 mg, 100%).

Ejemplo 133C

(4-Benciloxi-fenil)-metil-(4-metil-2-amino-fenil)-amina

Una mezcla del producto del Ejemplo 133B (129,4 mg, 0,3714 mmol), polvo de hierro (128 mg, 2,284 mmol), cloruro de amonio (130 mg, 2,433 mmol) en agua (1 ml) y etanol (2 ml) se calentó a 70° bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró al vacío, lavando el residuo con metanol. El filtrado se concentró al vacío y se hizo azeotrópico con tolueno (50 ml). El residuo se purificó por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido con aspecto de cera (85 mg, 72%).

Ejemplo 133D

N1-4-Benciloxi-fenil)-N2-(7-isopropil-pirido[2,3-di]pirimidin-4-il)-4,N1-dimetil-benceno-1,2-diamina

Una solución del producto del Ejemplo 36E (28 mg, 0,1297 mmol) y el producto del Ejemplo 133C (41,3 mg, 0,1297 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotativa al vacío, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó, luego se purifica por

cromatografía flash con gel de sílice con el uso de 20% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 55%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,27 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 3,06 - 3,22 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 6,50 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,05 - 7,17 (m, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H); MS (DCI/NH3) m/z 490 (M+H)+.

Ejemplo 134

(2-Bencil-5-metil-fenil)-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 134A

2-Bencil-5-metil-fenilamina

Una solución de hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,0 M, 2,54 ml, 2,54 mmol) se agregó por medio de una jeringa a un matraz que contiene cloruro de aluminio (534 mg, 4,005 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño a 0°. Después de dejar enfriar la mezcla durante 5 minutos, una solución de 2-amino-4-metilbenzofenona (200 mg, 0,9467 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agregó lentamente gota a gota a 0°. La reacción luego se calentó a 50° durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agregó éter etílico húmedo (5 ml). La reacción se vertió lentamente en agua (20 ml) y se extrajo con éter etílico (2 x 50 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron por evaporación rotativa al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de 40:60 hexanos/cloruro de metileno como eluyente suministró el compuesto del título como un aceite (94 mg, 50%).

Ejemplo 134B

(2-Bencil-5-metil-fenil)-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una solución del producto del Ejemplo 36E (34,6 mg, 0,160 mmol) y el producto del Ejemplo 134A (31,6 mg, 0,160 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotativa al vacío, y co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó, luego se purifica por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de 2% metanol/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (50 mg, 85%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,12 - 3,28 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 6,95 - 7,20 (m, 8 H) 7,57 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,81 (s, 1 H); MS (DCI/NH4) m/z 369 (M+H)+.

Ejemplo 135

(7-Ciclohexil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

Ejemplo 135 A

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

1-Ciclohexil-etanona se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 36A-36E para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 135B

(7-Ciclohexil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

A una solución del producto del Ejemplo 135A (56,0 mg, 0,2322 mmol) en ácido acético (4 ml) se agregó el producto del Ejemplo 51 (50,0 mg, 0,2322 mmol) y la mezcla se agita en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 15 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 20%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 1,38 - 1,51 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 2 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,80 - 1,99 (m, 6 H), 2,33 - 2,40 (m, 3 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 3 H), 7,30 - 7,33 (m, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 2 H), 8,68 - 8,75 (m, 1 H), 8,82 - 8,90 (m, 1 H); MS (DCI/NH3) m/z 427 (M+H)+.

Ejemplo 136

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

El producto del Ejemplo 135A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 6c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 51 para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 20%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,38 - 1,52 (m, 2 H), 1,55 - 1,80 (m, 3 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 1,91 - 2,03 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,26 - 3,47 (m, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 2 H), 6,74 - 6,81 (m, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 1 H), 7,10 - 7,14 (m, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 3 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 8,72 - 8,80 (m, 1 H), 8,90 - 8,97 (m, 1 H), 9,78 (s, 1 H); MS (DCI/NH3) m/z 443 (M+H)+.

Ejemplo 137

N-{4-[2-(7-Ciclohexil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

- 5 El producto del Ejemplo 135A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 7b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 51 para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,28 - 1,52 (m, 3 H), 1,53 - 1,79 (m, 3 H), 1,79 - 1,97 (m, 4 H), 2,2 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,99 (s, 2 H); MS (DCI/NH3) m/z 484 (M+H)+.

10 Ejemplo 138

N-{4-[2-(7-Ciclobutil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Ejemplo 138A

N'-(3-Ciano-6-ciclobutil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamida

- 15 1-Ciclobutil-etanona se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 36A-36E para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 138B

N-{4-[2-(7-Ciclobutil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

- 20 El producto del Ejemplo 138A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 7b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 138A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 36% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,86 (t, J = 7,02 Hz, 1 H), 1,86 - 1,98 (m, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 2,5 - 2,18 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,37 - 2,47 (m, 4 H), 3,80 - 4,02 (m, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,54 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H); MS (DCI/NR4) m/z 456 (M+H)+.

25 Ejemplo 139

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

- 30 El producto del Ejemplo 138A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 6c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 138A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,85 - 2,01 (m, 1 H), 2,03 - 2,24 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,36 - 2,46 (m, 4 H), 3,81 - 4,13 (m, 2 H), 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,24 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,72 - 9,93 (m, 1 H); MS (DCI/NH3) m/z 415 (M+H)+.

35 Ejemplo 140

(7-sec-Butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

Ejemplo 140A

N'-(6-sec-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamida

- 40 3-Metil-pentan-2-ona se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 36A-36E para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 140B

(7-sec-Butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

- 45 El producto del Ejemplo 140A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 51 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 140A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,83 (t, 7,35 Hz, 3 H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 1,59 - 1,75 (m, 1 H), 1,75 - 1,95 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,95 - 3,12 (m, 2 H), 7,11 - 7,22 (m, 5 H), 7,25 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1 H); MS (DCI/NH4) M/Z 401 (M+H)+.

Ejemplo 141

N-{4-[2-(7-sec-Butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

5 El producto del Ejemplo 140A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 7b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 140A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (37 mg, 45%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,84 (t, J = 7,32 Hz, 3 H), 1,33 (d, J = 6,71 Hz, 3 H), 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,91 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,96 - 3,14 (m, 1 H), 7,11 - 7,25 (m, 4 H), 7,28 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 9,16 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 9,97 (s, 1 H), 11,31 - 11,69 (m, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

N-(4-{4-Metil-2-[7-(1-metil-ciclopropil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-fenil)-acetamida

Ejemplo 142 A

N'-(3-Ciano-6-(1-metil-ciclopropil)-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

15 1-(1-Metil-ciclopropil)-etanona se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 36A-36E para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 142B

N-(4-{4-Metil-2-[7-(1-metil-ciclopropil)-pirido[2J3rd]pirimidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-fenil)-acetamida

20 El producto del Ejemplo 142A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 7b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 142A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (30 mg, 50%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,79 - 0,91 (m, 1 H), 1,08 - 1,19 (m, 2 H), 1,19 - 1,30 (m, 1 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 2,02 (s, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 7,10 - 7,24 (m, 4 H), 7,28 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

4-{4-Metil-2-[7-(1-metil-ciclopropil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-fenol

30 El producto del Ejemplo 142A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 6c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 142A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 37%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,77 - 0,91 (m, 1 H), 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,38 - 1,52 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,82 (s, 1 H); MS (DCI/NH₄) m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

3-{4-Metil-2-[7-(1-metil-ciclopropil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-fenol

40 El producto del Ejemplo 142A se hizo reaccionar con 3-(2-amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol (Ejemplo 129) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo 3-(2-amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 142A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 37%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,77 - 0,92 (m, 1 H), 1,35 - 1,48 (m, 2 H), 1,60 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 6,41 - 6,68 (m, 3 H), 6,90 - 7,05 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); MS (DCI/NH₄) m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

45 (7-Etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

Ejemplo 145 A

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

50 Una solución del producto del Ejemplo 10B (0,942 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó lentamente gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (3,0 ml de una solución 2,0 M en tolueno/hexano/heptano, 6,0 mmol, 1,2 eq). Después de

que la incorporación estuvo completa la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1h, y luego se agregó yoduro de metilo (1,42 g, 10,0 mmol, 2,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 1,5 h a -78 °C, tiempo durante el cual todos los sólidos se disolvieron. El matraz de reacción se eliminó a continuación del baño de enfriamiento y se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con a 3/2 hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 86% de rendimiento).

Ejemplo 145B

10 (7-Etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

El producto del Ejemplo 145A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 51 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 145A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 33%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (t, J = 7,93 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,01 (q, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,09 - 7,29 (m, 6 H), 7,36 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 8,54 Hz, 1 H); MS (DCI/NH4) m/z 373 (M+H)+.

Ejemplo 146

N-{4-[2-(7-Etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

El producto del Ejemplo 145A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 7b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 51 y sustituyendo el producto del Ejemplo 145A en lugar del producto del ejemplo 135A para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 29%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,01 (q, J = 7,93 Hz, 2 H), 7,12 - 7,28 (m, 5 H), 7,35 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 8,54 Hz, 1 H); MS (DCI/NH4) m/z 430 (M+H)+.

Ejemplo 147

25 4-[4-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol

Ejemplo 147A 4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-nitro-benzaldehído

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (1,00 g, 5,389 mmol), 4- (benciloxi)fenol (1,187 g, 5,928 mmol), y carbonato de potasio (0,744 g, 5,389 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. El residuo se absorbió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N (2 x 50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (1,625 g, 86%).

Ejemplo 147B

35 2-[4-(4-Benciloxi-fenoxi)-3-nitro-fenil]-6-bromo-1H-benzoimidazol

Una solución de 4-bromo-1,2-bencenodiamina (214 mg, 1,145 mmol) en N,N- dimetilformamida (12 ml) que contiene agua (0,4 ml) se trató con el producto del ejemplo 147A (400 mg, 1,145 mmol) y OXONE (458 mg, 0,7443 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua (40 ml) a continuación y la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró al vacío y el sólido se lavó con agua, luego se secó al vacío. La purificación por cromatografía con gel de sílice con el uso de un gradiente de 3% hasta 4% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (305 mg, 51%).

Ejemplo 147C

2-(4-Benciloxi-fenoxi)-5-(6-bromo-1 H-benzoimidazol-2-il)-fenilamina

El producto del ejemplo 147B (374 mg, 0,723 mmol), polvo de hierro (248 mg, 4,45 mmol), y cloruro de amonio (253 mg, 4,74 mmol) en agua (5 ml) y etanol (10 ml) se calentaron a 80° durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación rotativa al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido dorado (327 mg, 93%).

Ejemplo 147D

50 [2-(4-Benciloxi-fenoxi)-5-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]- (7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una solución del producto del Ejemplo 36E (26,7 mg, 0,123 mmol) y el producto del ejemplo 147C (60 mg, 0,123 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 30 minutos. La

reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotativa al vacío, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó al vacío, luego se purifica por cromatografía con gel de sílice con el uso de 3% metanol/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (59 mg, 73%).

5 Ejemplo 147E

4-[4-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol

Una solución del producto del Ejemplo 147D (38,8 mg, 0,059 mmol) y pentametilbenceno (87 mg, 0,5901 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró por evaporación rotativa al vacío y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (2x). El sólido resultante se trituró con hexanos (3x) y se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 47%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,20 - 3,39 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,64, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,03 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 9,46 (br s, 1 H), 11,63 (br s, 1 H); MS (APCI+) m/z 567/569 (M+H)+.

15 Ejemplo 148

4-[4-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol

El producto del Ejemplo 147C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10B con el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 147D sustituyendo el producto del Ejemplo 10B en lugar del producto del ejemplo 36E para proporcionar [2-(4-Benciloxi-fenoxi)-5-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina que se desbenciló de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 147E para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 6,77 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,74 - 7,85 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,45 (bs, 1 H), 11,35 (bs, 1 H); MS (ESI+) m/z 539/541 (M+H)+.

25 Ejemplo 149

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

Ejemplo 149A N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-bencensulfonamida

Una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencensulfonilo (2,561 g, 10 mmol) en ácido acético (20 ml) se trató con 4-bromoanilina (1,72 g, 10 mmol) y acetato de sodio anhidro (1,23 g, 15 mmol), luego se calentó a 100° durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó por evaporación rotativa al vacío. El residuo se absorbió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentra al vacío, co-evaporando el aceite con cloruro de metileno/hexanos. La purificación por cromatografía con gel de sílice con el uso de cloruro de metileno seguido de 5% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (2,038 g, 52%).

35 Ejemplo 149B

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

Una mezcla del producto del ejemplo 149A (500 mg, 1,277 mmol), 4-aminotiofenol (240 mg, 1,915 mmol) y acetato de sodio anhidro (524 mg, 6,384 mmol) en etanol anhidro (9 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el etanol se eliminó por evaporación rotativa al vacío. El residuo se absorbió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentra al vacío, co-evaporando el aceite con cloruro de metileno/hexanos para obtener el compuesto del título como una espuma naranja (613 mg, 100%).

45 Ejemplo 149C

éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilsulfamoi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Una solución del producto del ejemplo 149B (613 mg, 1,277 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se trató con di-terc-butil dicarbonato (418 mg, 1,92 mmol) a temperatura ambiente, luego la reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó un adicional de di-terc-butil dicarbonato (500 mg), y la reacción se reflujo durante 17 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. La purificación del residuo por cromatografía con gel de sílice con el uso de 3% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente

proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (512 mg, 69%).

Ejemplo 149D

éster terc-butílico del ácido {4-[2-Amino-4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 5 El producto del ejemplo 149C (510 mg, 0,879 mmol), polvo de hierro (302 mg, 5,40 mmol), y cloruro de amonio (308 mg, 5,76 mmol) en agua (4 ml) y etanol (8 ml) se calentaron a 80° durante 40 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentra por evaporación rotativa al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (436 mg, 90%).

Ejemplo 149E

- 10 éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilsulfamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

- 15 Una solución del producto del Ejemplo 36E (59 mg, 0,2725 mmol) y el producto del Ejemplo 149D (150 mg, 0,2725 mmol) en ácido acético (4 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 25 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotativa al vacío, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó al vacío, luego se purifica por cromatografía con gel de sílice con el uso de 4% metanol/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (67 mg, 34%).

Ejemplo 149F

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

- 20 El producto del Ejemplo 149E (44 mg, 0,061 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron por evaporación rotativa al vacío y el aceite residual se secó con alto vacío. La purificación por cromatografía con gel de sílice con el uso de 5% metanol/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 48%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 3,13 - 3,38 (m, 1 H), 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,01 - 7,09 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 6,62, 1,47 Hz, 1 H), 8,66 - 8,80 (m, 1 H), 8,89 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 621/623 (M+H)+.

Ejemplo 150

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

- 35 El producto del Ejemplo 149D se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 10B con el uso del procedimiento que se describe en el Ejemplo 149E sustituyendo el producto del Ejemplo 10B en lugar del producto del ejemplo 36E para proporcionar éster terc-butílico del ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilsulfamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico que se desprotegió de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 149F, seguido de cromatografía con gel de sílice proporcionó el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,63 (dd, J = 7,72, 0,74 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 7,72, 1,10 Hz, 1 H), 8,70 - 8,83 (m, 1 H), 8,88 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 593/595 (M+H)+.

- 40 Ejemplo 151

4-[4-Cloro-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol

Ejemplo 151A 4-(4-Cloro-2-nitro-fenoxi)-fenol

- 45 Una solución de hidroquinona (1,21 g, 0,011 mol) y hidróxido de potasio (0,894 g, 0,0159 mol) en dimetilsulfóxido anhidro (7 ml) se calentó a 120° durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2,5-dicloronitrobenceno (1,90 g, 0,0099 mol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agregó gota a gota durante un período de 30 minutos a 120° luego se dejó agitar la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción a continuación se enfrió en un baño de aceite y se vertió en 30 ml de agua helada. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH 1 y se extrae con éter etílico (2 x 50 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (3 x 150 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentra por evaporación rotativa al vacío.
- 50 La purificación del residuo por cromatografía con gel de sílice con el uso de cloruro de metileno como eluyente proporcionó el producto como un sólido tostado (1,34 g, 51%).

Ejemplo 151B 4-(2-Amino-4-cloro-fenoxi)-fenol

Una mezcla del producto del ejemplo 151A (400 mg, 1,506 mmol) y polvo de hierro (336 mg, 6,02 mmol) en ácido acético (10 ml) y etanol (10 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 25 minutos. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se trató con carbonato de sodio sólido hasta que el pH fue de 6. Se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se lavó el producto orgánico con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación rotativa al vacío. La co-evaporación del aceite resultante con cloruro de metileno/hexanos proporcionó el compuesto del título como un sólido tostado (355 mg, 100%).

Ejemplo 151C

4-[4-Cloro-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol

Una solución del producto del Ejemplo 36E (38 mg, 0,177 mmol) y el producto del Ejemplo 151B (42 mg, 0,177 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotativa al vacío, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó con alto vacío, luego se purifica por trituración con 40% acetato de etilo/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (49 mg, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,10 - 3,29 (m, 1 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,76 - 6,90 (m, 3 H), 7,24 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,71 (bs, 1 H), 8,59 (bs, 1 H), 8,73 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,31 (bs, 1 H), 9,89 (bs, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

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

Ejemplo 152A 4-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-nitro-benzonitrilo

Una solución de hidroquinona (1,21 g, 0,011 mol) y hidróxido de potasio (0,894 g, 0,0159 mol) en dimetilsulfóxido anhidro (8 ml) se calentó a 90°C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (1,806 g, 0,0099 mol) en dimetilsulfóxido (8 ml) se agregó gota a gota durante un período de 30 minutos a 90°, luego se dejó agitar la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción a continuación se enfrió en un baño de aceite y se vertió en 30 ml de ice-agua. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH 3 y se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (3 x 150 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron por evaporación rotativa al vacío. La purificación por cromatografía con gel de sílice con el uso de 4% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el producto como un sólido naranja (0,984 g, 39%).

Ejemplo 152B

3-Amino-4-(4-hidroxi-fenoxi)-benzonitrilo

El producto del ejemplo 152A (500 mg, 1,952 mmol) se hidrogenó en metanol (20 ml) con hidrógeno (1 atmósfera, globo) y 10% paladio sobre carbón (50 mg) durante 30 minutos. La reacción se filtró al vacío a través de una membrana de 0,45 μ de PTFE y el catalizador se lavó con metanol. El filtrado se concentró por evaporación rotativa al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige rosado (437 mg, 99%).

Ejemplo 152C

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

Una solución del producto del Ejemplo 36E (41 mg, 0,1896 mmol) y el producto del Ejemplo 152B (42,9 mg, 0,1896 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se concentró por evaporación rotativa al vacío, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó con alto vacío. La purificación por cromatografía con gel de sílice con el uso de 30% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 21%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 3,11 - 3,28 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,64 (dd, J = 17,28, 8,46 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

(5-Bromo-2-fenoxi-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

5-bromo-2-fenoxibenzenamina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento que se describe en el Ejemplo 57E sustituyendo 5-bromo-2-fenoxibenzenamina en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 6,94 - 7,03 (m, J = 8,09, 5,88 Hz, 3 H), 7,07 (t, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H), 7,54 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,46, 4,41 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 9,10 (d, J = 2,57 Hz, 1 H); MS (ESI)⁺ m/z 394

(M+2)+.

Ejemplo 154

(5-Cloro-2-fenoxi-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

5 5-Cloro-2-fenoxi-fenilamina se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 57A con el uso del procedimiento que se describe en el Ejemplo 57E sustituyendo 5-cloro-2-fenoxi-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,95 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, J = 8,09, 8,09 Hz, 2 H), 7,41 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,08 (d, J = 3,31 Hz, 1 H); MS (ESI)+ m/z 349 (M+H)+.

10 Ejemplo 155

1-{3-[4-Cloro-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenil}-etanol

15 1-[4-(2-Amino-4-cloro-fenoxi)-fenil]-etanol se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 152C sustituyendo 1-[4-(2-Amino-4-cloro-fenoxi)-fenil]-etanol en lugar del producto del ejemplo 152B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,16 (d, J = 6,62 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 4,60 (q, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,43 (dd, >8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 433 (M-H)-.

Ejemplo 156

20 4-[2-(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 156A 4-Amino-2-etilsulfanil-pirimidina-5-carbonitrilo

25 Una solución de hidrobromuro de 2-etil-2-tiopsuedourea (1,52 g, 8,19 mmol), (Etoximetileno)malononitrilo (1,0 g, 8,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,57 ml, 20,05 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El sólido resultante se recolectó, se lavó con etanol, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (580 mg, 39%).

Ejemplo 156B

N'-(5-Ciano-2-etilsulfanil-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

30 Una solución del producto del Ejemplo 156A (200 mg, 1,11 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,15 ml, 1,11 mmol) en tolueno (10 ml) se reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (260 mg, 100%).

Ejemplo 156C

4-[2-(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

35 Una solución del producto del Ejemplo 6c (54 mg, 0,234 mmol) y el producto del Ejemplo 156B (50 mg, 0,213 mmol) en ácido acético (2 ml) se calentó a 130°C durante 1,5 horas. La solución se dejó enfriar a continuación hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (51 mg, 45%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,23 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,78 (bs, 1H), 10,85 (s, 1H); MS (ESI)+ m/z 422 (M+H)+.

Ejemplo 157

(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenilsulfanil)-fenil]-

amina

Ejemplo 157a

45 5-Metil-2-(4-fenoxi-fenilsulfanil)-fenilamina

50 El producto del Ejemplo 6c (0,500 g, 1,91 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ junto con ácido fenil borónico (0,701 g, 5,74 mmol), acetato de cobre (II) (0,659 g, 3,83 mmol), y trietilamina (0,387 g, 3,83 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, momento en el cual se agregó 2 equivalentes más de cada reactivo. Se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h momento en el cual se agregaron otros 2 eq. de cada reactivo. Se agitó a temperatura ambiente durante otras 16h. La reacción se diluyó con agua y se extrae con acetato de etilo. Se secó sobre

Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío lo que dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con 20 % EtOAc/hexano (0,100 g, 15%). El producto se redujo con SnCl₂ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 para dar el compuesto del título (90 mg, 98%).

Ejemplo 157b

5 7-(etiltilio)-N-(5-metil-2-(4-fenoxifeniltio)fenil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4-amina

Una solución del producto del Ejemplo 156B y el producto del Ejemplo 157a se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 157a en lugar del producto del ejemplo 6c para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (16 mg, 21%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,37 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,29 (m, 8H), 8,57 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 10,66 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H)+.

Ejemplo 158

4-[4-Metil-2-(7-piperidin-1-il-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

15 A una solución del producto del Ejemplo 156C (42 mg, 0,1 mmol) en piperidina (1 ml) se colocó en microondas (microondas CEM Discover) a 180°C durante 2 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (17 mg, 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,64 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,96 (m, 4H), 6,72 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 8,59 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,43 (s, 1H); (ESI+) m/z 445 (M+H)+.

Ejemplo 159

20 éster 4-[2-(7-etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenílico del ácido propan-2-sulfónico

El producto del Ejemplo 156C (0,042 g, 0,1 mmol), cloruro de isopropil sulfonilo (0,014 g, 0,105 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,002 g, 0,01 mmol) y diisopropiletamina (0,04 g, 0,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) se agitó durante 1 hora, se vertió en agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,27 - 1,46 (m, 9 H), 2,37 (s, 3 H), 3,20 (q, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H); MS (ESI)+ m/z 528 (M+H)+.

Ejemplo 160

30 éster 4-[2-(7-etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenílico del ácido 4-acetilaminobencensulfónico

El producto del Ejemplo 156C se hizo reaccionar con cloruro de 4-Acetilamino-bencensulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 159 sustituyendo cloruro de 4-Acetilamino-bencensulfonilo en lugar de cloruro de isopropil sulfonilo para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (31 mg, 50%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,20 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,71 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 619 (M+H)+.

Ejemplo 161

40 4-[4-Metil-2-(7-morfolin-4-il-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

A una solución del producto del Ejemplo 156C en morfolina (1ml) se colocó en microondas (microondas CEM Discover) a 180°C durante 2 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (29 mg, 65%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,30 (s, 3H), 3,73 (t, J = 4,41 Hz, 4H), 3,94 (bs, 4H), 6,72 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,18 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 447 (M+H)+.

Ejemplo 162

éster 4-[2-(7-etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenílico del ácido bencensulfónico

El producto del Ejemplo 156C se hizo reaccionar con cloruro de bencensulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 159 sustituyendo cloruro de bencensulfonilo en lugar de cloruro de isopropil sulfonilo para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (27 mg, 48%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,20 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,86 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,65 (s, 1H); MS (ESI+) 562 (M+H)+.

Ejemplo 163

éster 4-[2-(7-etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenílico del ácido 4-Bromo-bencensulfónico

5 El producto del Ejemplo 156C se hizo reaccionar con cloruro de 4-bromo-bencensulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 159 sustituyendo cloruro de 4-bromo-bencensulfonilo en lugar de cloruro de isopropil sulfonilo para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,20 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,61 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 640/642 (M+H)+.

10 Ejemplo 164

éster terc-butílico del ácido (7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-carbámico

15 El producto del ejemplo 156C se hizo reaccionar con Di-ter-butil dicarbonato y trietil amina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 16 horas. A partir de luego, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y la solución resultante se extrae con acetato de etilo (3x10 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,52 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,62 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,35 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,41 (m, 5H), 8,71 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)+.

Ejemplo 165

20 {4-[2-(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-i]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenoxi}-acetonitrilo

El producto del Ejemplo 164 (52 mg, 0,1 mmol), bromo-acetonitrilo (0,008 ml, 0,12 mmol), carbonato de cesio (0,065 g, 0,2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,001 g) en N,N- dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó al vacío. Al residuo se agregó diclorometano (2,5 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,42 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,81 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,75 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)+.

Ejemplo 166

30 [2-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-(7-etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 164 se hizo reaccionar con bromuro de bencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 165 sustituyendo bromuro de bencilo en lugar de bromo-acetonitrilo para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía con gel de sílice con el uso de 98/2 diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,20 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,08 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,35 (m, 5H), 8,77 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,81 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 512 (M+H)+.

Ejemplo 167

4-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-(2-metilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

40 Ejemplo 167A

N'-(5-Ciano-2-metilsulfanil-tiazol-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

El compuesto del título se preparó de la reacción de 4-Amino-2-metilsulfanil- tiazol-5-carbonitrilo con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (0,132, g, 99%).

45 Ejemplo 167B

4-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-(2-metilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del Ejemplo 167A (66,0 mg, 0,29 mmol) y el producto del Ejemplo 15A (118 mg, 0,29 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y se concentra al vacío. El residuo resultante luego se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el

compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (34 mg, 17%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,73 (s, 2H); MS (ESI)+ m/z 583/585 (M+H)+.

5 Ejemplo 168

4-[4-(4-Bromo-benciloxi)-2-(2-metilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

10 Una solución del producto del Ejemplo 167A y el producto del Ejemplo 16A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 16A en lugar del producto del ejemplo 15A para proporcionar el material en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (46 mg, 27%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,76 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,91 - 7,24 (m, 5H), 7,38 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 9,71 (s, 2H); MS (ESI)+ m/z 583/585 (M+H)+.

Ejemplo 169

15 4-[4-Metil-2-(2-metilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

20 Una solución del producto del Ejemplo 167A y el producto del Ejemplo 6c se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 15A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (17 mg, 11%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,27 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 6,76 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,6 - 7,22 (m, 4H), 8,49 (s, 1H), 9,86 (s, 2H); MS (ESI)+ m/z 413 (M+H)+.

Ejemplo 170

N-{4-[4-Metil-2-(2-metilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

25 Una solución del producto del Ejemplo 167A y el producto del Ejemplo 7b se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 15A para proporcionar el material en bruto que se purificó por trituración con metanol para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 83%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,2 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 6,96 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, J = 8,82 Hz, 3H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); MS (ESI)+ m/z 454 (M+H)+.

30 Ejemplo 171

N-{4-[2-(1-terc-Butil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Ejemplo 171A

N'-(2-terc-Butil-4-ciano-2H-pirazol-3-il)-N,N-dimetil-formamidina

El compuesto del título se preparó de la reacción de 5-Amino-1-terc-butyl-1H-

35 pirazol-4-carbonitrilo con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 171B

N-{4-[2-(1-terc-Butil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

40 Una solución del producto del Ejemplo 171A y el producto del Ejemplo 7b se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 171A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (54 mg, 32%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,74 (s, 9H), 2,03 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 7,13 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 447 (M+H)+.

45 Ejemplo 172

4-[2-(1-terc-Butil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

50 Una solución del producto del Ejemplo 171A y el producto del Ejemplo 6c se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 171A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en

bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (40 mg, 25%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,76 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 6,67 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 406 (M+H)+.

5 Ejemplo 173

4-[2-(7-Isopropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 173 A

N'-(5-Ciano-2-isopropil-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

10 El compuesto del título se preparó de la reacción de 4-Amino-2-isopropil- pirimidina-5-carbonitrilo con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 173B

4-[2-(7-Isopropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

15 Una solución del producto del Ejemplo 173 A y el producto del Ejemplo 6c se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 173A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (39 mg, 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 8,72 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); MS (ES1+) m/z 404 (M+H)+.

20 Ejemplo 174

4-[4-Benciloxi-2-(7-isopropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

25 Una solución del producto del Ejemplo 173A y el producto del Ejemplo 27A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 173A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 20%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,27 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,06 (m, 5H), 7,40 (m, 5H), 8,64 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,88 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496 (M+H)+.

30 Ejemplo 175

N-{4-[2-{7-Etilsulfanil-5-metilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Ejemplo 175 A

N'-(5-Ciano-2-etilsulfanil-6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

35 El compuesto del título se preparó de la reacción de 4-Amino-2-etilsulfanil-6- metilsulfanil-pirimidina-5-carbonitrilo con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 175B

N-{4-[2-(7-Etilsulfanil-5-metilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-

40 fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Una solución del producto del Ejemplo 175A y el producto del Ejemplo 7b se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 175A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 35%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,18 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,25 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 509 (M+H)+.

Ejemplo 176

4-[2-(7-Etilsulfanil-5-metilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-

fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del Ejemplo 175A y el producto del Ejemplo 6c se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 175A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (19 mg, 31%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,19 (q, J = 7,11 Hz, 2H), 6,70 (m, 5H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 468 (M+H)+.

Ejemplo 177

10 N-{4-[2-(2-Cianometilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil} -acetamida

N'-(5-Ciano-2-cianometilsulfanil-tiazol-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

El compuesto del título se preparó de la reacción de 4-Amino-2- cianometilsulfanil-tiazol-5-carbonitrilo con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 177B

N-{4-[2-(2-Cianometilsulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenil} -acetamida

Una solución del producto del Ejemplo 177A y el producto del Ejemplo 7b se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 7b en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 177A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (64 mg, 52%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,2 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 479 (M+H)+.

Ejemplo 178

25 {7-[2-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamino]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilsulfanil}-acetonitrilo

Una solución del producto del Ejemplo 177A y el producto del Ejemplo 6c se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 6c en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 177A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (62 mg, 56%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,27 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,77 (m, 3H), 7,18 (m, 4H), 8,53 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 438 (M+H)+.

Ejemplo 179

4-[4-Benciloxi-2-(7-heptafluoropropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 179A

35 N'-(5-Ciano-2-heptafluoropropil-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

El compuesto del título se preparó de la reacción de 4-Amino-2-heptafluoropropil- pirimidina-5-carbonitrilo con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 179B

40 4-[4-Benciloxi-2-(7-heptafluoropropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del Ejemplo 179A y el producto del Ejemplo 27A se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 179A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 39%). 1H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 5,11 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 8,79 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 622 (M+H)+.

Ejemplo 180

(7-Isopropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenilsulfanil)-fenil]-amina

50 Una solución del producto del Ejemplo 173A y el producto del Ejemplo 157a se hicieron reaccionar de acuerdo con el

procedimiento del Ejemplo 167B sustituyendo el producto del Ejemplo 157a en lugar del producto del ejemplo 15A y sustituyendo el producto del Ejemplo 173A en lugar del producto del ejemplo 167A para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,28 (m, 8H), 8,63 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,78 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)+.

Ejemplo 181

(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

Ejemplo 181A 1-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-metil-5-nitro-benceno

10 Tiofenolato de 4 metoxi cuproso (0,94 g, 4,63 mmol), que se preparó refluendo el exceso de 4-metoxitiofenol con óxido de cobre en alcohol etílico hasta la mañana siguiente y aislando el producto deseado por filtración, y 3-bromo-5-nitrotolueno (1,0 g, 4,63 mmol), preparado en dos etapas desde 3-nitro-4-aminotolueno como se describe en J. Am. Chem. Soc. Vol. 78, pp 1992, 1956, se calentaron hasta 165°C en una mezcla de quinolina (5 ml) y piridina (1 ml) durante 2 horas. Después de desactivar con HCl acuoso el producto deseado se aisló por cromatografía sobre sílice con el uso de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,96 g, 75%).

Ejemplo 181B

3-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina

El producto del Ejemplo 181A se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 147C sustituyendo el producto del Ejemplo 181A en lugar del producto del ejemplo 147B para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 181C

(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

25 El producto del Ejemplo 181B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 156B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 181B en lugar del producto del ejemplo 6c para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,21 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 4H), 8,71 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ES1+) m/z 436 (M+H)+.

Ejemplo 182

(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[3-(3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

30 Ejemplo 182A

3-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina

35 Tiofenolato de 3-metoxi cuproso se hizo reaccionar con 3-bromo-5-nitrotolueno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 181A sustituyendo tiofenolato de 3-metoxi cuproso en lugar de tiofenolato de 4-metoxi cuproso para proporcionar 1-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-3-metil-5-nitro-benceno que se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 181B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 182B

(7-Etilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[3-(3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

40 El producto del Ejemplo 182A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 156B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 182A en lugar del producto del ejemplo 6c para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,21 (q, J = 7,11 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,84 - 6,96 (m, J = 1,10 Hz, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 9,01, 7,17 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 436 (M+H)+.

Ejemplo 183

45 (7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-etil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

Ejemplo 183 A

5-Etil-2-fenilsulfanil-fenilamina

50 El tiofenolato de sodio se hizo reaccionar con 1-Cloro-4-etil-2-nitro-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5H sustituyendo 1-Cloro-4-etil-2-nitro-benceno en lugar de 4-cloro-3-nitrotolueno para proporcionar 4-Etil-2-nitro-1-fenilsulfanil-benceno que se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51 para proporcionar el

compuesto del título.

Ejemplo 183B 4-Amino-2-bencilsulfanil-pirimidina-5-carbonitrilo

Una solución de 2-Bencil-2-tiopsuedourea hidrocloreto (5,0 g, 24,67 mmol), (Etoximetileno)malononitrilo (3,01 g, 24,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10,75 ml, 61,68 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se recolectó, se lavó con etanol, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,69 g, 45%).

Ejemplo 183C

N'-(2-Bencilsulfanil-5-ciano-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-formamida

Una solución del producto del Ejemplo 183B se hizo reaccionar con N,N- dimetilformamida dimetil acetal de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156B sustituyendo el producto del Ejemplo 183B en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 183D

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-etil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

El producto del Ejemplo 183A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 183C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 183 A en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 482 (M+H)+.

Ejemplo 184

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con 2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5- metil-fenilamina (Ejemplo 118) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo 2-(4- Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 498 (M+H)+.

Ejemplo 185

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-fluoro-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

Ejemplo 185A

5-Fluoro-2-fenilsulfanil-fenilamina

4-Fluoro-2-nitrofenol se hizo reaccionar de acuerdo con procedimientos similares a aquellos que se describen en los Ejemplos 6a, 6b, y 6c sustituyendo bencenotiol en lugar de 4-mercaptofenol y 4-fluoro-2- nitrofenol en lugar de 4-metil-2-nitro fenol para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 185B

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-fluoro-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

El producto del Ejemplo 185A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 203A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 203A en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 185A en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 472 (M+H)+.

Ejemplo 186

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con 2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5- metil-fenilamina (Ejemplo 124) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo 2-(4- Fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 486 (M+H)+.

Ejemplo 187

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-m-tolilsulfanil-fenil)-amina

El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con 5-Metil-2-m-tolilsulfanil- fenilamina de acuerdo con el

procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo 5-Metil-2-m-tolilsulfanil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 482 (M+H)+.

5 Ejemplo 188

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-fenilsulfanil-fenil)-amina

El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 51 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 51 en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del Ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 468 (M+H)+.

Ejemplo 189

3-[2-(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metil-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con 3-(2-amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol (Ejemplo 129) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo 3-(2-amino-4-metil-fenilsulfanil)-fenol en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 484 (M+H)+.

Ejemplo 190

20 (7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[3-(3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 182A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 182A en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,34 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,84 - 6,97 (m, J = 1,10 Hz, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 4H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z= 498 (M+H)+.

Ejemplo 191

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

30 El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 181B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 181B en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,28 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,19 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,55 (m, 5H), 8,74 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 497 (M+H)+.

Ejemplo 192

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-amina

40 El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 116B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 116B en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 482 (M+H)+.

Ejemplo 193

(7-Bencilsulfanil-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-(5-metil-2-p-tolilsulfanil-fenil)-amina

45 El producto del Ejemplo 183C se hizo reaccionar con 5-metil-2-p-tolilsulfanil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo 5-metil-2-p-tolilsulfanil-fenilamina en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 183C en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI+) m/z 482 (M+H)+.

50 Ejemplo 194

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

Ejemplo 194 A N'-(5-Ciano-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-formamidina

El compuesto del título se preparó de la reacción de 4-Amino-5- pirimidinacarbonitrilo (Aldrich) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal con el uso del procedimiento del Ejemplo 156B para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 194B

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

El producto del Ejemplo 194A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo ISA de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 15A en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 194A en lugar del producto del ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con NH₄OAc para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,12 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,93 - 7,04 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,54 (dt, J = 7,81, 1,61 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 9,04 (m, 1H), 9,63 (s, 1H), 10,29 (m, 1H); MS (ESI-) m/z 531 (M-H)-.

Ejemplo 195

15 4-[4-Benciloxi-2-(pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 194A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 27A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 156C sustituyendo el producto del Ejemplo 21A en lugar del producto del ejemplo 6c y sustituyendo el producto del Ejemplo 194A en lugar del producto del Ejemplo 156B para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC con NH₄OAc para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,10 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,94 - 7,05 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,29 - 7,51 (m, 5H), 9,05 (m, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,66 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 452 (M-H)-.

Ejemplo 196

(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-amina

El producto del Ejemplo 181B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 181B en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,71 Hz, 6H), 2,29 (s, 3H) 3,25 (qq, J = 7,02, 6,90 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 10,74 (s, 1H); MS (ES1+) m/z 417 (M+H)+.

30 Ejemplo 197

4-[3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metil-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 197A

4-(3-Amino-5-metil-fenilsulfanil)-fenol

Al producto del Ejemplo 181B (0,5 g, 2,0 mmol) en diclorometano se trató con tribromuro de boro (10 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se extrajo con agua, luego la solución orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 197B

4-[3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metil-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 197A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 197A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,27 (qq, J = 6,86 Hz, 1H), 6,79 - 6,91 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 403 (M+H)+.

45 Ejemplo 198

4-[5-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenilamino]-7-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

Ejemplo 198A

N'-(3,5-Diciano-6-metil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

Una solución de 2-Amino-6-metil-piridina-3,5-dicarbonitrilo (0,158 g, 1,0 mmol) y N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (0,119 g, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,2 g, 94%).

5 Ejemplo 198B

4-[5-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenilamino]-7-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

10 El producto del ejemplo 198A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 198A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 29%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,82 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,39 - 7,53 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 199

15 [3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 199A (3-Fluoro-benciloxi)-3-nitro-benceno

20 Una solución de 3-nitro-fenol (0,278 g, 2,0 mmol), 1-bromometil-3-fluoro-benceno (0,258 ml, 2,1 mmol), carbonato de potasio (0,553 g, 4,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,001 g) en y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A partir de luego, se agregó agua helada (10 ml) a la solución y el sólido resultante se recolectó por filtración y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 199B (3-Fluoro-benciloxi)-3-amino-benceno

25 A una solución del producto del Ejemplo 199A (0,494 g, 2,0 mmol), polvo de hierro (0,56 g, 10,0 mmol) y cloruro de amonio (0,54 g, 10,0 mmol) en a metanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml), y agua (10 ml) se calentó hasta el reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de celite, y el filtrado se concentró. Luego acetato de etilo se agregó, se agitó durante 30 minutos, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,405 g, 93%).

Ejemplo 199C

[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

30 El producto del ejemplo 199B se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 199B en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (32 mg, 89%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 11,16 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 361 (M+H)+.

Ejemplo 200

[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

40 El producto del Ejemplo 199B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 199B en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,76 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 389 (M+H)+.

Ejemplo 201

45 [3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

50 El producto del ejemplo 199B se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 199B en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,18 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,87 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,14 (m, 2H), 11,12 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 347 (M+H)+.

Ejemplo 202

[3-(4-Fluoro-benciloxi)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

Ejemplo 202A

3-(4-Fluoro-benciloxi)-fenilamina

5 3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-bromometil-4-fluoro-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 1-bromometil-4-fluoro-benceno en lugar de 1-bromometil-3-fluoro-benceno luego se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 202B

[3-(4-Fluoro-benciloxi)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

10 El producto del ejemplo 202A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 202A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 58%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,13 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,80 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 9,12 (dd, J = 4,41, 1,84 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 347 (M+H)+.

15 Ejemplo 203

[3-(3,5-Difluoro-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 203A

3-(3,5 -Difluoro-benciloxi)-fenilamina

20 3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-bromometil-3,5-difluoro-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 1-bromometil-3,5-difluoro-benceno en lugar de 1-bromometil-3-fluoro-benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 203B

[3-(3,5-Difluoro-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

25 El producto del Ejemplo 203A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 203A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (26 mg, 67%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 407 (M+H)+.

30 Ejemplo 204

[3-(3,5-Difluoro-benciloxi)-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

35 El producto del ejemplo 203A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 203A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,90 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 379 (M+H)+.

Ejemplo 205

[3-(3,5-Difluoro-benciloxi)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

40 El producto del ejemplo 203A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 203A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,19 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,39 (d, J = 5,15 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,10 (m, 2H), 10,79 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 365 (M+H)+.

45 Ejemplo 206

4-[3-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino)-fenoximetil]-benzonitrilo

Ejemplo 206A 4-(3-Amino-fenoximetil)-benzonitrilo

3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 4-bromometil-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A

sustituyendo 4-bromometil-benzonitrilo por 1-bromometil-3-fluoro- benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 206B

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

- 5 El producto del ejemplo 206A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 10B con el uso del procedimiento del ejemplo 10F sustituyendo el producto del ejemplo 206A en lugar del producto del ejemplo 10E para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,71 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 368 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 207

4-[3-(Pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

- 15 El producto del ejemplo 206A se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 57A con el uso del procedimiento del ejemplo 57E sustituyendo el producto del ejemplo 206A en lugar del producto del ejemplo 57D para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,27 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,38 (m, 2H) 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 8,46, 4,41 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,86 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 8,46, 1,65 Hz, 1H), 9,13 (dd, J = 4,41, 1,65 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 354 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 208

- 20 3-[3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

Ejemplo 208A 3-(3-Amino-fenoximetil)-benzonitrilo

3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 3-bromometil-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 3-bromometil-benzonitrilo por 1-bromometil-3-fluoro- benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

- 25 Ejemplo 208B

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

- 30 El producto del Ejemplo 208A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 208A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,67 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 396 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 209

2-[3-(Pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

- 35 Ejemplo 209A 2-(3-Amino-fenoximetil)-benzonitrilo

3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 2-bromometil-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 2-bromometil-benzonitrilo en lugar de 1-bromometil-3-fluoro- benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 209B

- 40 2-[3-(Pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrilo

- 45 El producto del Ejemplo 209A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 209A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,30 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,46, 4,41 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,14 (m, 2H), 11,03 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 354 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 210

(3-Benciloxi-fenil)-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 210A 3-Benciloxi-fenilamina

3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con bromometil-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo bromometil-benceno en lugar de 1-bromometil-3-fluoro-benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 210B

5 (3-Benciloxi-fenil)-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 210A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 210A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (5 mg, 10%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,84 Hz, 6H), 3,25 (qt, J = 6,84 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,89 - 6,94 (m, J = 2,20, 2,20 Hz, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 5H), 7,45 - 7,48 (m, J = 7,32 Hz, 2H), 7,54 - 7,58 (m, J = 2,44, 2,44 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,30 Hz, 1H); MS ESI+ m/z 371 (M+H)⁺-, ESI- m/z 369 (M-H)⁻.

Ejemplo 211

[3-(3-Bromo-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

15 Ejemplo 211A 3 -(3 -Bromo-benciloxi)-fenilamina

3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-bromo-3-bromometil-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 1-bromo-3-bromometil-benceno en lugar de 1-bromometil-3- fluoro-benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 211B

20 [3-(3-Bromo-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 211A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 211A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (1 mg, 1%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 5,16 (s, 2H), 6,94 (td, J = 4,50, 2,39 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,63, 3,86 Hz, 3H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,1 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H); MS ESI+ m/z 451 (M+H)⁺, ESI- m/z 449 (M-H)⁻.

Ejemplo 212

(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-amina

Ejemplo 212 A 3 -(3 -Metoxi-benciloxi)-fenilamina

30 3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 1-Bromometil-3-metoxi-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 1-Bromometil-3-metoxi-benceno en lugar de 1-bromometil-3-fluoro-benceno, luego se reduce de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título

Ejemplo 212B

(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-amina

35 El producto del Ejemplo 212A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 212A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (8 mg, 9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,76 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 7,36 (dt, J = 19,85, 8,09 Hz, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H); MS ESI+ m/z 401 (M+H)⁺, ESI- m/z 399 (M-H)⁻.

Ejemplo 213

[3-(4-Bromo-benciloxi)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

Ejemplo 213 A

3-(4-Bromo-benciloxi)-fenilamina

45 3-Nitro-fenol se hizo reaccionar con 1 -bromo-4-bromometil-benceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199A sustituyendo 1-bromo-4-bromomethy 1-benceno en lugar de 1-bromometil-3- fluoro-benceno a continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 199B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 213B

[3-(4-Bromo-benciloxi)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina

El producto del Ejemplo 213A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E con el uso del procedimiento del Ejemplo 361 sustituyendo el producto del Ejemplo 213A en lugar del producto del ejemplo 36H para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5,13 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 3H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 9,01 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 4,23, 1,65 Hz, 1H), 10,1 (s, 1H); MS ES⁺ m/z 407 (M+H)⁺, ES⁺ m/z 429 (M+Na)⁺, ES⁻ m/z 405 (M-H)⁻.

Ejemplo 214

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-benciloxi-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

10 Ejemplo 214A

3-Benciloxi-1-cloro-2-nitro-benceno

Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol (2,0 g, 11,5 mmol), 1-bromometil-benceno (2,01 g, 11,5 mmol), carbonato de potasio (1,65 g, 12,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,005 g, 0,0135 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A partir de luego, agua helada (10 ml) se agregó a la solución y el sólido resultante se recolectó por filtración y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 99%).

Ejemplo 214B 4-(4-Benciloxi-2-nitro-fenilsulfanil)-fenilamina

Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 214A (1,0 g, 3,80 mmol), 4-aminotiofenol (0,5 g, 4,00 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 40 °C durante 16 horas. A partir de luego, agua helada (50 ml) se agregó a la solución y la emulsión resultante se trató con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un aceite naranja como el compuesto del título, (1,1 g, 83%).

Ejemplo 214C

25 éster terc-butílico del ácido [4-(4-Benciloxi-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-carbámico

Una solución del compuesto del ejemplo 214B (1,1 g, 3,1 mmole) se trató con anhídrido Boc (0,9 g, 4,00 mmole) en dioxano (15 ml) y se calienta a reflujo horas. Al día siguiente, el solvente se retiró al vacío dejando el compuesto del título como un aceite tostado claro (1,4 g, 100%).

Ejemplo 214D

30 éster terc-butílico del ácido [4-(2-Amino-4-benciloxi-fenilsulfanil)-fenil]-carbámico

Una solución del producto del ejemplo 214C (1,4 g, 3,09 mmol), polvo de hierro (0,70 g, 12 mmol) y cloruro de amonio (0,18 g, 3,41 mmol) en una solución de metanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml), y agua (5 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10% cloruro de sodio luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 90%).

Ejemplo 214E

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-benciloxi-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

40 Una solución del producto del Ejemplo 10B (67 mg, 0,355 mmol), y el producto del Ejemplo 214D (150 mg, 0,355 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se trató con 50% TFA in CH₂Cl₂ (2 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,76 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,46 - 6,61 (m, 2H), 6,97 - 7,12 (m, 3H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 7,29 - 7,51 (m, 6H), 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,80 - 8,90 (m, 2H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 11,70 (s, 1 H).

Ejemplo 215

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-benciloxi-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

50 Una solución del producto del Ejemplo 36E (80 mg, 0,368 mmol), y el producto del Ejemplo 214D (160 mg, 0,368 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el

residuo se trató con 50% TFA en CH₂Cl₂ (2 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (22 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,19 - 3,38 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,41 - 6,61 (m, 2H), 6,92 - 7,18 (m, 5H), 7,27 - 7,52 (m, 6H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 11,64 (s, 2H).

Ejemplo 216

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(1-fenil-etoxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 216A

1-Cloro-2-nitro-4-(1-fenil-etoxi)-benceno

10 Una solución de 4-cloro-3-nitro-fenol (2,0 g, 11,5 mmol), 1-bromoetil-benceno (3,2 g, 17,3 mmol), sodio carbonato (1,80 g, 17,0 mmol) en acetona (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró hasta obtener un jarabe espeso al vacío. El residuo se disolvió en éter (80 ml) y se lavó con agua (20 ml) y solución al 30% de KOH (2 X 20 ml) y el solvente se concentra al vacío dejando un residuo oleoso como el compuesto del título (3,01 g, 94%).

15 Ejemplo 216B

4-[2-Nitro-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenilamina

20 Una solución del compuesto del ejemplo 216A (1,86 g, 6,95 mmol), 4-aminotiofenol (0,88 g, 7,00 mmol), carbonato de cesio (2,3 g, 7,00 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 40 °C durante 16 horas. A partir de luego agua helada (50 ml) se agregó a la solución y la emulsión resultante se trató con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10% bicarbonato de sodio y 10% cloruro de sodio, y se secó sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se retiró al vacío dejando un aceite naranja como el compuesto del título, (2,35 g, 92%).

Ejemplo 216C

éster terc-butílico del ácido {4-[2-Nitro-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

25 Una solución del compuesto del ejemplo 216B (2,35 g, 6,4 mmole) se trató con anhídrido de Boc (1,7 g, 7,70 mmole) en dioxano (20 ml) y se calienta a reflujo durante 18 horas. Al día siguiente, el solvente se retiró al vacío dejando el compuesto del título como un aceite tostado claro (1,78 g, 60%).

Ejemplo 216D

éster terc-butílico del ácido {4-[2-Amino-4-(1-fenil-etoxi)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

30 Una solución del producto del Ejemplo 216C (1,78 g, 3,80 mmol), polvo de hierro (0,85 g, 15,3 mmol) y cloruro de amonio (0,25 g, 4,57 mmol) en una solución de metanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml), y agua (5 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10% cloruro de sodio luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 32%).

35 Ejemplo 216E

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(1-fenil-etoxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

40 Una solución del producto del Ejemplo 36E (57 mg, 0,265 mmol), y el producto del Ejemplo 216D (116 mg, 0,265 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el residuo se trató con 50% TFA en CH₂Cl₂ (2 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,30 (m, 3H), 1,31 (d, 6H), 3,18 - 3,34 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,86 - 7,08 (m, 3H), 7,10 (d, J = 5,15 Hz, 2H), 7,22 - 7,50 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 11,19 (s, 1H).

45 Ejemplo 217

[2-(2-Amino-6-cloro-pirimidin-4-ilsulfanil)-5-benciloxi-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

50 Ejemplo 217A 4-Benciloxi-2-nitro-fenilamina

Una solución que contiene 4-amino-3-nitro fenol (1,09 g, 7,07 mmole), bromuro de bencilo (1,28 g, 7,5 mmole) y carbonato de cesio (2,43 g, 7,5 mmole) se agitaron durante 4 días a temperatura ambiente. Después de que la reacción estuvo completa, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (500 ml), se agitó 1 hora, y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 64%).

5 Ejemplo 217B

Tetrafluoroborato de 4-benciloxi-2-nitrobenzenodiazonio

El producto del Ejemplo 217A (0,5 g, 2,05 mmole) se disolvió en THF (10 ml) y se agregó gota a gota a una solución fría (-20°C) que contiene eterato de trifluoruro de boro (1,1 ml, 8,20 mmole), y nitrito de terc-butilo (0,6 ml, 4,92 mmole) durante un período de 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a -20°C, luego 2 hr a 10°C. La mezcla de reacción luego se vertió en hexano (100 ml) y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, 87%).

Ejemplo 217C

4-(4-Benciloxi-2-nitro-fenilsulfanil)-6-cloro-pirimidin-2-ilamina

Una solución del producto del Ejemplo 217B (0,1 g, 0,290 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se agregó gota a gota a una solución que contiene potasio tioacetato (0,04g, 0,350 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml). La mezcla de reacción inmediatamente comenzó a burbujear. La mezcla se agitó 90 minutos a temperatura ambiente cuando se detuvo el burbujeo. La mezcla verde oscura resultante se trató a continuación con una solución acuosa 3M de hidróxido de potasio (0,1 ml) y se agitó un adicional de 80 minutos, luego de los cuales, se agregó 4,6 dicloro-2-aminopirimidina sólida y la mezcla se agita un adicional de 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml), 10% bicarbonato de sodio y solución al 10% de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido tostado como el compuesto del título (0,1 g, 88%).

Ejemplo 217D

4-(2-Amino-4-benciloxi-fenilsulfanil)-6-cloro-pirimidin-2-ilamina

Una solución del producto del Ejemplo 217C (0,1 g, 0,257 mmol), polvo de hierro (0,058 g, 1,03 mmol) y cloruro de amonio (0,017 g, 0,310 mmol) en una solución de metanol (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml), y agua (2 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10% cloruro de sodio luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,04 g, 43%).

Ejemplo 217E

[2-(2-Amino-6-cloro-pirimidin-4-ylsulfanil)-5-benciloxi-fenil]-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una solución del producto del Ejemplo 10B (21 mg, 0,112 mmol), y el producto del Ejemplo 217D (40 mg, 0,112 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se trató con 50% TFA en CH₂Cl₂ (2 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (5 mg, 7%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,66 (s, J = 6,25 Hz, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,64, 2,76 Hz, 1H), 7,25 - 7,61 (m, 6H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H).

Ejemplo 218

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

45 Ejemplo 218A 4-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-nitro-fenoxi]-fenol

Una solución de hidroquinona (276,4 mg, 2,510 mmol) en 3,64 mmol anhidro) y se calienta bajo atmósfera de nitrógeno a 120° durante 30 minutos. Una solución de 4-(3-Bromo-benciloxi)-1-cloro-2-nitro-benceno (del Ejemplo 15A) (774 mg, 2,259 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se agregó gota a gota de un embudo de decantación durante un período de 30 minutos a 120°, la mezcla se agitó luego a esta temperatura durante 1 hora. La reacción se enfrió en un baño de aceite, luego se vertió en agua helada (20 ml) y se ajustó el pH hasta 2 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml), los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra por evaporación rotativa al vacío. La purificación del residuo por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de 3%

acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente produjo el compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (386 mg, 0,927 mmol, 41%).

Ejemplo 218B 4-[2-Amino-4-(3-bromo-benciloxi)-fenoxi]-fenol

5 Una mezcla del producto del Ejemplo 218A (384,6 mg, 0,924 mmol), polvo de hierro (317,4 mg, 5,683 mmol), y cloruro de amonio (323,7 mg, 6,052 mmol) en agua (3 ml) y etanol (6 ml) se calentó a 70° bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró al vacío, lavando el residuo con metanol. El filtrado se concentró al vacío y se hizo azeotrópico con tolueno (50 ml). El residuo se purificó por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de un gradiente de 7% hasta 10% acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (272 mg, 0,704 mmol, 76%).

10 Ejemplo 218C

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

15 Una solución del producto del Ejemplo 36E (25 mg, 0,116 mmol) y el producto del Ejemplo 218B (44,6 mg, 0,116 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 140°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (50 ml), se concentró por evaporación rotativa, y se co-evaporó con cloruro de metileno/hexanos (4x). El residuo se secó con alto vacío hasta la mañana siguiente, luego se purifica por cromatografía flash con gel de sílice con el uso de 3% metanol/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (34 mg, 0,0613 mmol, 53%).
 20 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,30 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,09 - 3,28 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,62 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,82 - 6,97 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,75 (s, 1H); MS (ES1+) m/z 557/559 (M+H)+.

Ejemplo 219

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

Ejemplo 219A 4-[2-Amino-4-(4-bromo-benciloxi)-fenoxi]-fenol

25 4-(4-Bromo-benciloxi)-1-cloro-2-nitro-benceno (del Ejemplo 16A) se hizo reaccionar con hidroquinona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39A y se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39B para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 219B

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

30 El producto del Ejemplo 219A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39C sustituyendo el producto del Ejemplo 219A en lugar del producto del ejemplo 218B para proporcionar el compuesto del título después de la cromatografía con gel de sílice (38 mg, 59%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,30 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,10 - 3,27 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,56 - 6,66 (m, 2H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 6,81 - 6,97 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,74 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 557/559 (M+H)+.

35 Ejemplo 220

4-[4-Benciloxi-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol 4-(2-Amino-4-benciloxi-fenoxi)-fenol

4-Benciloxi-1-cloro-2-nitro-benceno (del Ejemplo 27A) se hizo reaccionar con hidroquinona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39A y se redujo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39B para proporcionar el producto del título.

40 Ejemplo 220B

4-[4-Benciloxi-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-fenol

45 El producto del Ejemplo 220A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39C sustituyendo el producto del Ejemplo 220A en lugar del producto del ejemplo 218B para proporcionar el compuesto del título después de la cromatografía con gel de sílice (58 mg, 65%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,30 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,08 - 3,27 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,81 - 6,98 (m, 2H), 7,26 - 7,61 (m, 7H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,75 (s, 1H); MS (DCI/NH4) m/z 479 (M+H)+.

Ejemplo 221

4-[4-Benciloxi-2-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

50 El producto del Ejemplo 27A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 145A con el uso del procedimiento del Ejemplo 10F sustituyendo el producto del Ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 10E y sustituyendo el

producto del Ejemplo 145A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,32 (t, J = 7,72 Hz, 3H), 2,95 (q, >7,72 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,91 - 7,05 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,32 - 7,50 (m, 6H), 8,12 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,66 - 8,77 (m, 1H), 9,04 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); MS (APCI) m/z 481 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 222

4-[4-Benciloxi-2-(7-ciclohexil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 27A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 135A con el uso del procedimiento del Ejemplo 10F sustituyendo el producto del Ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 10E y sustituyendo el producto del Ejemplo 135A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,23- 1,51 (m, 4H), 1,53- 1,79 (m, 4H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 2,77 - 3,02 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,88 - 7,1 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 7,32 - 7,49 (m, 6H), 7,56 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,73 (d, >8,09 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H); MS (APCI) m/z 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

4-[4-Benciloxi-2-(7-sec-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

15 El producto del Ejemplo 27A se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 140A con el uso del procedimiento del Ejemplo 10F sustituyendo el producto del Ejemplo 27A en lugar del producto del ejemplo 10E y sustituyendo el producto del Ejemplo 140A en lugar del producto del ejemplo 10B para proporcionar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0,82 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,62 Hz, 3H), 1,58 - 1,73 (m, 1H), 1,75 - 1,87 (m, 1H), 2,89 - 3,08 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,85 - 7,03 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 6H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,95 (s, 1 H); MS (APCI) m/z

Ejemplo 224

4-[4-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

25 Ejemplo 224 A

4-[2-Amino-4-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16A sustituyendo bromuro de bencilo con 2-cloro-5-bromometil tiazol para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 64 %).

Ejemplo 224b

30 4-[4-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-i]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del ejemplo 36E (40,4 mg, 0,187 mmol), y el producto del ejemplo 224A (68 mg, 0,187 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130 °C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (31 mg, 30%). *¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,17 - 3,36 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 6,55 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 6,58 - 6,74 (m, 2 H) 7,00 - 7,30 (m, 4 H) 7,68 - 7,95 (m, 2 H) 8,76 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,73 (s, 1 H) 11,34 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 536 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 534 (M-H)⁻.

Ejemplo 225

4-[4-(6-Cloro-piridin-2-ilmetoxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-

40 fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 225a

4-[2-Amino-4-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16A sustituyendo bromuro de bencilo con 2-cloro-5-bromometil piridina para proporcionar el compuesto del título (0,63 g, 73 %).

45 Ejemplo 225b

4-[4-(6-Cloro-piridin-2-ilmetoxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del ejemplo 10B (37 mg, 0,197 mmol), y el producto del ejemplo 225a (70,7 mg, 0,197 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el

residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg, 20%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,70 (s, 3 H) 5,18 (s, 1H) 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,52 (dd, J = 13,60, 7,72 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,93 (t, J = 7,72 Hz, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 502 (M+H)+, (ESI-)m/z 500 (M- H)-

Ejemplo 226

4-[4-(6-Cloro-piridin-2-ilmetoxi)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución del producto del ejemplo 36E (36 mg, 0,168 mmol), y el producto del ejemplo 225a (60 mg, 0,168 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130 °C durante 10 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (31 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-dg) δ ppm: 1,16 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 3 H) 3,20 - 3,40 (m, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 6,55 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,52 (dd, J = 10,48, 7,91 Hz, 2 H) 7,77 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,93 (t, J = 7,72 Hz, 2 H) 8,82 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 11,66 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 530 (M+H)+, (ESI-) m/z 528 (M-H)-.

Ejemplo 227

4-[2-(7-terc-Butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 127A (110 mg, 0,478 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 28A (164 mg, 0,48 mmol) en 1 ml de ácido acético glaciado se calentó a 120 °C durante 13 min. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se eliminó el ácido acético al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para dar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (134 mg, 44 %). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d*) δ ppm: 1,43 (s, 9 H) 5,14 (s, 2 H) 6,65 (d, J = 8,45 Hz, 2 H) 7,17 (m, 4 H) 7,29 (d, J = 8,45 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,45 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 8,72 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 8,45 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 10,90 (br s, 1 H); MS (ESI+) m/z, 527 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z, 525 (M-H-TFA)-.

Ejemplo 228

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 228a 1 -(1 -Bromo-etil)-4-fluoro-benceno

A una solución de 1-(3-Bromo-fenil)-etanol (7,0 g, 34,0 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó gota a gota tribromuro de fósforo (77 g, 34,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió sobre hielo/agua. La fase acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío lo que dio el compuesto del título (7,8 g, 80 %).

Ejemplo 228b 4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-1-cloro-2-nitro-benceno

Al Ejemplo 228a (7,8 g, 30 mmol) en DMF (50 ml) se agregó 4-cloro-3-nitro- fenol (5,14 g, 30,0 mmol), y K₂CO₃ (8,18 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 hr. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (7,0 g, 66 %).

Ejemplo 228c

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

Al Ejemplo 228b (5,0 g, 14,0 mmol) en DMF (50 ml) se agregó 4-mercaptofenol (1,7 g, 14,0 mmol), y K₂CO₃ (3,8 g, 28 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 hr. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo/metanol 75:15:5) para dar el compuesto del título (5,2 g, 83 %).

Ejemplo 228d

4-[2-Amino-4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxi]-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 228c (5,4 g, 12,2 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se describe en el Ejemplo 10E para dar el compuesto del título (3,6 g, 76 %).

Ejemplo 228e

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 57A (125 mg, 0,72 mmol) se hizo reaccionar con Ejemplo 228d (298 mg, 0,72 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo sellado durante 5 minutos lo que dio el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA suministrando el producto como el ácido trifluoroacético (120 mg, 31 %). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,54 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 5,52 (q, J = 6,25 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 7,07 - 7,12 (m, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 7,32 (t, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,61 (s, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H); MS (ESI -) m/z 545 (M-H)-.

Ejemplo 229

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 10B (110 mg, 0,58 mmol) se hizo reaccionar con Ejemplo 228d (243mg, 0,58 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo sellado durante 5 minutos lo que dio el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA suministrando el producto como el ácido trifluoroacético (100 mg, 30 %). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 2,53 (s, 3H) 5,31 (q, J = 6,43 Hz, 1 H) 6,44 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,68 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1 H) 6,85 - 6,92 (m, 3 H) 6,95 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,11 (t, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 8,46 Hz, 1 H); MS (ESI +) m/z 560 (M+H)+.

Ejemplo 230

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 36E (130 mg, 0,60 mmol) se hizo reaccionar con Ejemplo 228d (250 mg, 0,60 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo sellado durante 5 minutos lo que dio el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA suministrando el producto como el ácido trifluoroacético (140 mg, 39 %). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,54 (d, J = 6,25 Hz, 3 H) 3,26 (q, 1 H) 5,52 (q, J = 6,62 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,92 (dd, J = 8,82, 2,94 Hz, 1 H) 7,10 (m, 4 H) 7,32 (t, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 588 (M+H)+.

Ejemplo 231

4-[4-(3-Bromo-benciloxi)-2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 127A (147 mg, 0,63 mmol) y el producto del Ejemplo 15A (256 mg, 0,63 mmol) se calentaron in 2 ml de ácido acético glaciado a 120 °C durante 15 min. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el ácido acético se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético 45 mg, 10 %). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,43 (s, 9 H) 5,13 (s, 2 H) 6,66 (d, J = 8,83 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 6,62 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,83 Hz, 2 H) 7,19 (m, 1 H) 7,37 (m, 1 H) 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,54 (D, J = 6,62 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,88 (D, J = 8,83 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z, 587, 589 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z, 585, 587 (M-H-TFA)-.

Ejemplo 232

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

Ejemplo 232A

4-[2-Amino-4-(3-bromo-fenoximetil)-fenilsulfanil]-fenol

Una solución de 4-[4-(3-Bromo-fenoximetil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol (325 mg, 0,752 mmol), polvo de hierro (210 mg, 3,76 mmol) y cloruro de amonio (60 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), agua (1,5 ml) y etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un taco de celite, que se lavó con metanol. El filtrado luego se concentró al vacío, luego se disolvió en agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (240 mg, 79 %).

Ejemplo 232B

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

Una solución del producto del Ejemplo 232A (85 mg, 0,211 mmol) y el producto del Ejemplo 36E (46 mg, 0,211 mmol) en ácido acético (3 ml) se calentó a 130 °C durante 15 minutos. La solución se dejó enfriar a continuación hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (63 mg, 43%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-c[^]) δ ppm: 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,25 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02

(d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,36 (m 1H), 7,46 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,22 (bs, 1H); MS (ESI)+ m/z 573/575 (M+H)+.

Ejemplo 233

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

- 5 Una solución del producto del Ejemplo 232A (60 mg, 0,149 mmol) y el producto del Ejemplo 10B (28 mg, 0,149 mmol) en ácido acético (3 ml) se calentó a 130 °C durante 15 minutos. La solución se dejó enfriar a continuación hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (46 mg, 47%).
- 10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,36 (m 1H), 7,47 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,95 (bs, 1H); MS (ESI)+ m/z 545/547 (M+H)+.

Ejemplo 234

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

Ejemplo 234a 2-Bromometil-1,4-difluoro-benceno

- 15 A una solución de (2,5-difluoro-fenil)-metanol (4,8 g, 33,6 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó gota a gota tribromuro de fósforo (94 g, 33,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió sobre hielo/agua. La fase acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (3,5g, 50 %).

Ejemplo 234b

1-Cloro-4-(2,5-fluoro-benciloxi)-2-nitro-benceno

- 25 Al Ejemplo 234a (2,2 g, 10,4 mmol) en DMF (50 ml) se agregó 4-cloro-3-nitro- fenol (18 g, 10,4 mmol), y K₂CO₃ (2,87 g, 20,8 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (2,48 g, 66 %).

Ejemplo 234c

4-[4-(2,5-Difluoro-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

- 30 Al Ejemplo 234b (2,5 g, 8,3 mmol) en DMF (50 ml) se agregó 4-mercaptofenol (1,0 g, 8,3 mmol), y K₂CO₃ (2,3 g, 16,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X) y las fases combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con (hexanos/acetato de etilo/metanol 75:15:5) para dar el compuesto del título (1,7 g, 52 %).

Ejemplo 234d

- 35 4-[2-Amino-4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 234c (1,70 g, 4,2 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se describe en el Ejemplo 10E para dar el compuesto del título (1,3 g, 84 %).

Ejemplo 234e

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

- 40 El producto del Ejemplo 57A (100 mg, 0,57 mmol) se hizo reaccionar con Ejemplo 234d (206 mg, 0,57 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo sellado durante 5 minutos lo que dio el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC con TFA suministrando el producto como el ácido trifluoroacético (140 mg, 39 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,13 (s, 2 H) 6,67 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 3 H) 7,22 - 7,37 (m, 4 H) 7,41 - 7,52 (m, >5,79, 5,79, 2,76 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,84 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 489 (M+H)+.
- 45

Ejemplo 235

4-[4-(2,5-Difluoro-benciloxi)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-

fenol

- 50 El producto del Ejemplo 36E (100 mg, 0,46 mmol) se hizo reaccionar con Ejemplo 234d (206 mg, 0,46 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo sellado durante 5 minutos lo que dio el compuesto del título en bruto que

se purificó por HPLC con TFA suministrando el producto como el ácido trifluoroacético (140 mg, 39 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 5,14 (s, 2 H) 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 4 H) 7,44 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 531 (M+H)+.

5 Ejemplo 236

4-[4-(2-Cloro-5-fluoro-benciloxi)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 236a

2-Bromometil-1 -cloro-4-fluoro-benceno

10 A una solución de (2-cloro-5-fluoro-fenil)-metanol (5,0 g, 31,1 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó gota a gota tribromuro de fósforo (87 g, 31,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió sobre hielo/agua. La fase acuosa se hizo alcalina con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (5,75 g, 82,5 %).

15 Ejemplo 236b

1-Cloro-4-(2-cloro-5-fluoro-benciloxi)-2-nitro-benceno

Al Ejemplo 236a (5,7 g, 25,7 mmol) en DMF (50 ml) se agregó 4-cloro-3-nitro-fenol (4,46 g, 25,7 mmol), y K₂CO₃ (7,10 g, 51,4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (7,0 g, 86 %).

20

Ejemplo 236c

4-[4-(2-Cloro-5-fluoro-benciloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

Al Ejemplo 236b (2,5 g, 8,3 mmol) en DMF (50 ml) se agregó 4-mercaptofenol (1,0 g, 8,3 mmol), y K₂CO₃ (2,3 g, 16,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice eluyendo con (hexanos/acetato de etilo/metanol (70:25:5) para dar el compuesto del título (5,0 g, 78 %).

25

Ejemplo 236d

30 4-[2-Amino-4-(2-cloro-5-fluoro-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 236c (4,2g, 10,2 mmol) se hizo reaccionar con Fe y NH₄Cl como se describe en el Ejemplo 10E para dar el compuesto del título (3,0 g, 77 %).

Ejemplo 236e

4-[4-(2-Cloro-5-fluoro-benciloxi)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

35 El producto del Ejemplo 36E (125 mg, 0,72 mmol) se hizo reaccionar con Ejemplo 236d (298 mg, 0,72 mmol) en ácido acético (10 ml) a 125 °C en un tubo sellado durante 5 minutos lo que dio el compuesto del título en bruto que se purificó agregando éter etílico al residuo suministrando el producto deseado como el ácido acético (225 mg, 66 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,21 (q, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 6,69 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,49 (dd, J = 9,38, 3,13 Hz, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, J = 8,82, 5,15 Hz, 3 H) 8,55(1H, s) (1 8,74 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H); MS (ESI -) m/z 547 (M+H)+.

40

Ejemplo 237

4-[5-Benciloxi-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 23 7A 4-Benzy loxi-2-fluoro-1 -nitro-benceno

45 Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (0,30 g, 1,91 mmol), bromuro de bencilo (0,36 g, 2,10 mmol, 1,1 eq), carbonato de potasio (0,792 g, 5,73 mmol, 3,0 eq) y yoduro de tetrabutilamonio (5,0 mg, 0,014 mmol, 0,007 eq) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Agua (20 ml) se agregó a la mezcla de reacción y el sólido precipitado resultante se aisló por filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto del título (0,455 g, 96%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 23 7B 4-(5-Benciloxi-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol

El producto del ejemplo 237A (0,301 g, 1,22 mmol), 4-mercaptofenol (0,184 g, 1,46 mmol, 1,2 eq) y carbonato de cesio (0,952 g, 2,92 mmol, 2,4 eq) en dimetilformamida (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Agua (20 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto del título (0,405 g, 94%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 23 7C 4-(2-Amino-5-benciloxi-fenilsulfanil)-fenol

El producto del ejemplo 237B (0,390 g, 1,10 mmol), polvo de hierro (0,248 g, 4,41 mmol, 4,0 eq) y cloruro de amonio (0,071 g, 1,32 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (6 ml), metanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, enjuagando con metanol, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,340 g, 95%) como un polvo gris que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Ejemplo 23 7D

4-[5-Benciloxi-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del ejemplo 237C (0,0908 g, 0,281 mmol) y el producto del ejemplo 36E (0,0607 g, 0,281 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 140°C durante 10 min, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,0368 g, 27%) como un sólido tostado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 9,88 (s, 2 H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 8,64, 2,76 Hz, 1H), 6,75 - 6,84 (m, 2H), 6,38 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,14 - 3,27 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 495,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 493,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 238

4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-estiril-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 23 8A 4-(4-Bromo-2-nitro-fenilsulfanil)-fenol

Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (0,44 g, 2,0 mmol), 4-mercaptofenol (0,303 g, 2,4 mmol), y carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmol, 2,4 eq) en dimetilformamida (10 ml) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo agua (50 ml), se ajustó el pH hasta 3 por medio de la incorporación de ácido clorhídrico acuoso 1N, y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo espeso (0,70 g, >100%) que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 23 8B 4-(2-Amino-4-bromo-fenilsulfanil)-fenol

Una mezcla del producto del Ejemplo 238A (0,302 g, 0,926 mmol), polvo de hierro (0,208 g, 3,7 mmol, 4,0 eq) y cloruro de amonio (0,059 g, 1,11 mmol, 1,2 eq) en una mezcla de metanol (6 ml), tetrahidrofurano (6 ml), y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas y luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el taco del filtro se enjuagó con metanol (25 ml). El filtrado se evaporó bajo presión reducida para dejar un sólido marrón con aspecto de vidrio (0,27 g, 99%) que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 23 8C

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

Una mezcla del producto del Ejemplo 238B (0,158 g, 0,533 mmol) y el producto del Ejemplo 10B (0,100 g, 0,533 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 130°C 30 min. Una cantidad adicional del producto del Ejemplo 10B (0,060 g, 0,319 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó durante un adicional de 30 min a 130°C. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con 2-propanol, y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto del título (0,083 g, 36% de rendimiento) como un sólido beige.

Ejemplo 238D

Ejemplo 23 8C 4-[2-(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-estiril-fenilsulfanil]-fenol

Una mezcla del producto del Ejemplo 23 8C (0,0791 g, 0,180 mmol), estireno (0,176 g, 1,69 mmol, 9,4 eq), acetato de paladio (II) (6,2 mg, 0,0276 mmol, 0,15 eq), tri-*o*-tolilfosfina (13,3 mg, 0,0437 mmol, 0,24 eq), y di-isopropil etilamina (0,697 g, 0,539 mmol, 3,0 eq) en dimetilformamida (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 130°C durante

98 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo un chorro de nitrógeno gaseoso. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae en forma adicional con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (6,1 mg, 10% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,27 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,09, 1,47 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,35 Hz, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 239

10 (7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-fenilsulfanil-5-estiril-fenil)-amina

Ejemplo 239A

(5-Bromo-2-fenilsulfanil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

15 5-bromo-2-(feniltio)bencenammina se preparó de acuerdo con procedimientos similares a aquellos que se describen en los Ejemplos 6a, 6b, y 6c sustituyendo bencenotiol en lugar de 4-mercaptofenol y 4- bromo-2-nitrofenol en lugar de 4-metil-2-nitro fenol.

Una mezcla del producto del Ejemplo 10B (0,188 g, 1,0 mmol) y 5-bromo-2- (feniltio)bencenammina (0,280 g, 1,0 mmol) en ácido acético glaciado (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 130° durante 30 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con metanol, y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto del título (0,276 g, 65% de rendimiento) como un sólido beige.

20 Ejemplo 239B

(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-fenilsulfanil-5-estiril-fenil)-amina

Una mezcla del producto del Ejemplo 239A (0,127 g, 0,30 mmol), estireno (0,133 g, 1,27 mmol, 4,3 eq), acetato de paladio (II) (5,3 mg, 0,0236 mmol, 0,08 eq), tri-*o*-tolilfosfina (17,7 mg, 0,058 mmol, 0,19 eq), y trietilamina (0,0913 g, 0,90 mmol, 3,0 eq) en dimetilformamida (3 ml) se calentó en un baño de aceite a 130° durante 98 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, y el solvente se evaporó bajo un chorro de nitrógeno gaseoso. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa además se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (4,0 mg, 2,4%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,21 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, J = 7,35 Hz, 3H), 7,19 - 7,46 (m, 11H), 2,72 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 447,2 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 445,2 (M-H)⁻.

30 Ejemplo 240

(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(3-estiril-fenil)-amina

35 Ejemplo 240A

(3-Bromo-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una mezcla del producto del Ejemplo 10B (0,206 g, 1,09 mmol) y 3- bromoamilina (0,188 g, 1,09 mmol) en ácido acético glaciado (1 ml) se calentó en un baño de aceite a 130° durante 15 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con metanol, y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto del título (0,126 g, 37%) como un sólido beige.

40 Ejemplo 240B

(7-Metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(3-estiril-fenil)-amina

Una mezcla del producto del Ejemplo 240A (0,063 g, 0,20 mmol), estireno (0,0412 g, 0,40 mmol, 2,0 eq), acetato de paladio (II) (0,9 mg, 0,004 mmol, 0,02 eq), tri-*o*-tolilfosfina (2,4 mg, 0,008 mmol, 0,04 eq), y trietilamina (0,0607 g, 0,60 mmol, 3,0 eq) en dimetilformamida (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 120° durante 4 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo un chorro de nitrógeno gaseoso. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae además con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se recristalizó a partir de metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillos (11,8 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 10,01 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,72 - 7,85 (m, J = 6,07, 2,76 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,99 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,35 - 7,49 (m, 4H), 7,24 - 7,35 (m, 3H), 2,63 - 2,74 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 339,1 (M+H)⁺, (ESI⁻) m/z 337,1 (M-H)⁻.

50

Ejemplo 241

(2-Metil-5-fenetil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 241A

1 -Metil-2-nitro-4-estiril-benceno

- 5 Una mezcla de 4-bromo-2-nitrotolueno (0,432 g, 2,0 mmol), estireno (0,250 g, 2,40 mmol, 1,2 eq), acetato de paladio (II) (4,5 mg, 0,020 mmol, 0,01 eq), tri-*o*-tolilfosfina (12,2 mg, 0,04 mmol, 0,02 eq), y trietilamina (0,405 g, 4,0 mmol, 2,0 eq) en dimetilformamida (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 120° durante 4 horas. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo un chorro de nitrógeno gaseoso. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo en forma adicional con acetato de etilo.
- 10 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (166 mg, 35% de rendimiento).

Ejemplo 241B

2-Metil-5-fenetil-fenilamina

- 15 Una mezcla del producto del Ejemplo 241A (0,166 g, 0,694 mmol) y 10% paladio sobre carbón activado (18,4 mg, 0,025 eq), en etanol (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite levemente rojo (0,141 g, 96% de rendimiento).

Ejemplo 241C

- 20 (2-Metil-5-fenetil-fenil)-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una mezcla del producto del Ejemplo 10B (0,041 g, 0,22 mmol) y el producto del Ejemplo 241B (0,046 g, 0,22 mmol) en ácido acético glacial (1 ml) se calentó en un baño de aceite a 130° durante 15 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con metanol, y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto del título (0,0121 g, 16% de rendimiento) un sólido levemente naranja. ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 8H), 7,07 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1H), 2,93 (s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 355,3 (M+H)⁺, (ESI⁺) m/z 353,2 (M-H)⁻.

25

Ejemplo 242

(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-metil-5-fenetil-fenil)-amina

- 30 Una mezcla del producto del Ejemplo 241B (46,2 mg, 0,219 mmol) y el producto del Ejemplo 36E (47,3 mg, 0,219 mmol) en ácido acético glacial (1 ml) se calentó en un baño de aceite a 130° durante 15 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (0,0131 g, 10 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 11,09 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,12 - 7,35 (m, 8H), 3,21 - 3,33 (m, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (d, >6,62 Hz, 6H); MS (ESI-) m/z 383,2 (M+H)⁺, (ESI⁺) m/z 381,3 (M-H)⁻.
- 35

Ejemplo 243

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(7-propil-pteridin-4-il)-amina

Ejemplo 243A

- 40 N'-(3-Ciano-6-propilpirazin-2-il)-N,N-dimetilformamidina

Una mezcla de 3-amino-5-propilpirazine-2-carbonitrilo (0,140 g, 0,863 mmol) (preparado de acuerdo con el método de Taylor and LaMattina, JOC 1977, 47, 1523) y dimetilformamida dimetilacetil (0,123 g, 1,04 mmol, 1,2 eq) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,188 mg, 100%) como un aceite espeso.

45

Ejemplo 243B

(5-Metil-2-fenilsulfanil-fenil)-(7-propil-pteridin-4-il)-amina

- Una mezcla del producto del Ejemplo 243A (38,2 mg, 0,176 mmol) y el producto del ejemplo 51 (41,6 mg, 0,193 mmol, 1,1 eq) en ácido acético (1 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 28% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H RMN (300
- 50

MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,97 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,76- 0,90 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 7,08 - 7,28 (m, 6 H), 7,55 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 388,1 (M+H)⁺ (ESI) m/z 386,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 244

- 5 4-[4-Benciloxi-2-(7-isopropil-pteridin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Ejemplo 244A

3-Amino-5-isopropil-4-oxi-pirazin-2-carbonitrilo

- 10 Una mezcla de 2-hidroxiimino-3-metilbutiraldehído (1,93 g, 16,8 mmol) (preparada por el procedimiento de Nakamura, Agric. Biol. Chem. 1961, 25, 665-670) y 2-aminomalononitrilo tosilato (4,25 g, 16,8 mmol) en i-propanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se enjuagó con i-propanol y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (0,525 g, 18% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 244B

3-Amino-5-isopropil-pirazine-2-carbonitrilo

- 15 Una solución del producto del Ejemplo 244A (0,525 g, 2,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a temperatura del baño de agua helada. A esta solución se agregó rápidamente gota a gota tricloruro de fósforo (4,0 g, 2,6 ml, 29,5 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego el solvente y el exceso de reactivo se evaporó. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y mitad de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,370 g, 77% de rendimiento) como un sólido marrón claro.
- 20

Ejemplo 244C

N'-(3-Ciano-6-isopropil-pirazin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

- 25 Una mezcla del producto del Ejemplo 244B (0,37 g, 2,28 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (0,30 g, 2,5 mmol, 1,1 eq) en tolueno (25 ml) se calentó a reflujo durante 1,75 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 100%) como un aceite marrón/ rojo espeso que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Ejemplo 244D

- 30 4-[4-Benciloxi-2-(7-isopropil-pteridin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

- Una mezcla del producto del Ejemplo 244C (56,2 mg, 0,259 mmol) y el producto del Ejemplo 27A en ácido acético (1 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (55,5 mg, 53% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,37 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,03 (dd, J = 8,09, 1,47 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,38 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). MS (ESI-) m/z 404,2 (M+H)⁺ (ESI) m/z 402,3 (M-H)⁻.
- 35

Ejemplo 245

[2-(4-Amino-fenoxi)-5-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

- 40 Ejemplo 245A

[4-(4-Formil-2-nitro-fenoxi)-fenil]-carbámico éster terc-butílico del ácido

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído y éster terc-butílico del ácido (4-Hidroxi-fenil)-carbámico se hicieron reaccionar juntos en DMSO con el agregado de KOH para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 245B

- 45 éster terc-butílico del ácido {4-[2-Amino-4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 245A se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 147B y 147C para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 245C

[2-(4-Amino-fenoxi)-5-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 245B se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 36E en HOAc y se colocó en un baño de aceite precalentado a 120 °C. El solvente se retiró bajo un chorro de N₂. El producto se desprotegió por disolución en una mezcla 1:1 de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,21 - 3,39 (m, 1 H) 6,87 - 7,04 (m, 4 H) 7,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,14 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 568,2 (M+H)+.

Ejemplo 246

4-[4-Benciloxi-2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

El producto del Ejemplo 27A se calentó a 130°C en ácido acético con el producto del Ejemplo 127A durante 15 minutos, la mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,38 (s, 9 H) 5,11 (s, 2 H) 6,60 - 6,74 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 3 H) 7,27 - 7,50 (m, 6 H) 7,78 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 509 (M+H)+.

Ejemplo 247

2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 247A

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-Amino-4-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

2-Cloro-5-(4-cloro-3-nitro-fenoximetil)-tiazol (del Ejemplo 25A) se hizo reaccionar con 4-aminotiofenol en etanol anhidro y a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el etanol se eliminó por evaporación rotativa. El residuo se absorbió en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentra al vacío. La trituración del sólido con 4% acetato de etilo/cloruro de metileno produjo 4-(4-((2-clorotiazol-5-il)metoxi)-2-nitrofeniltio)anilina. Una mezcla de 4-(4-((2-clorotiazol-5-il)metoxi)-2-nitrofeniltio)anilina y di-terc-butil dicarbonato en 1,4-dioxano se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno, y luego adicional de anhídrido de Boc se agregó y la reacción se dejó reflujar. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se eliminó por evaporación rotativa al vacío. El sólido resultante se trituró con 2,5% acetato de etilo/cloruro de metileno para obtener terc-butil 4-(4-((2-clorotiazol-5-il)metoxi)-2-nitrofeniltio)fenilcarbamato. Una suspensión de 4-(4-((2-clorotiazol-5-il)metoxi)-2-nitrofeniltio)fenilcarbamato, hierro en polvo, y cloruro de amonio en agua y etanol se calentó. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 247B

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 247A se calentó a 130°C en ácido acético con el producto del Ejemplo 36E durante 15 minutos, la mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético 1/1 se agregó y el residuo luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de eliminación del solvente al vacío y el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 3,20 - 3,37 (m, 1 H) 3,75 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,99 - 7,12 (m, 5 H) 7,14 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 11,62 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 535 (M+H)+.

Ejemplo 248

éster terc-butílico del ácido {4-[2-(7-terc-Butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-fenil]-carbámico

El producto del Ejemplo 247A se calentó a 130°C en ácido acético con el producto del Ejemplo 127A durante 15 minutos, la mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,43 (d, J = 11,40 Hz, 15 H) 2,73 (s, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 7,00 (d, 1 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,25 (d, 1 H) 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 3 H) 7,81 (s, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,49 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 649 (M+H)+.

Ejemplo 249

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(2-cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 248 se agregó a una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético 1/1 y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de eliminación del solvente al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,44 (s, 6 H) 2,51 - 2,59 (m, 1 H) 3,72 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,24 (dd, J = 8,82, 2,94 Hz, 1 H) 6,42 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,98 - 7,12 (m, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 8,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 11,65 (s, 1 H); MS (ES1+) m/z 549 (M+H)+.

Ejemplo 250

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

10 Ejemplo 250A

éster terc-butílico del ácido [4-(4-Formil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-carbámico

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído y 4-aminotiofenol se hicieron reaccionar juntos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 216B sustituyendo 4-cloro-3-nitrobenzaldehído en lugar del producto del ejemplo 216A que luego se sometió a las condiciones del Ejemplo 216C para proporcionar el producto del título.

15 Ejemplo 250B

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

20 El producto del Ejemplo 250A se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 147B, 147C y 147C para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,38 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 3,26 - 3,40 (m, 1 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,03 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 8,82 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 584 (M+H)+.

Ejemplo 251

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

25 Ejemplo 251A

éster terc-butílico del ácido {4-[2-Amino-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

El producto del Ejemplo 57B se hizo reaccionar con 4-aminotiofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 214B seguido de reacción de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 214C y 214D para proporcionar el producto del título.

30 Ejemplo 251B

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

35 El producto del Ejemplo 251A se calentó a 130°C in ácido acético con el producto del Ejemplo 36E durante 15 minutos, la mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético 1/1 se agregó y el residuo luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de eliminación del solvente al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,26 - 1,44 (d, 6 H) 3,23 - 3,37 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,44 - 6,61 (m, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 3 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 (d, J = 6,25 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J = 7,91, 5,70 Hz, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,18 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 512 (M+H)+.

40 Ejemplo 252

[2-(4-Amino-fenilsulfanil)-5-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

45 El producto del Ejemplo 251A se calentó a 130°C en ácido acético con el producto del Ejemplo 127A durante 15 minutos, la mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético 1/1 se agregó y el residuo luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de eliminación del solvente al vacío y el residuo se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el producto del título como una sal del ácido trifluoroacético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,38 - 1,50 (m, 9 H) 5,12 (s, 2 H) 6,44 - 6,61 (m, 3 H) 6,96 - 7,12 (m, 3 H) 7,19 (s, 3 H) 7,23 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+.

Ejemplo 253

50 [5-Benciloxi-2-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 253A

5-Benciloxi-2-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-fenilamina

- 5 El producto del Ejemplo 214B (1,0 g, 0,284 mmol) se colocó en un tubo junto con ácido fórmico (5 ml), dioxano (5 ml), y 37% formaldehído acuoso (5 ml). El tubo se selló y se calentó hasta 110°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se eliminó y el residuo resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice seguido de reducción del grupo nitro de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 214D para proporcionar el producto del título (411 mg, 43%).

Ejemplo 253B

[5-Benciloxi-2-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-fenil]-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

- 10 Una mezcla del producto del Ejemplo 253A y el producto del Ejemplo 36E en ácido acético glacial se calentó en un baño de aceite precalentado a 130°C durante 20 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el solvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido acético. 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 7,0Hz, 6H), 2,81 (s, 6H), 3,30 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,45 (d, J = 9,2Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,94 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 11,70 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 522 (M+H)+.
- 15

Ejemplo 254

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

Ejemplo 254A

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

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 255A sustituyendo 3-nitro-fenilamina en lugar de 4-Fluoro-3-nitro-anilina y sustituyendo cloruro de 4-bromo-benzoilo en lugar de cloruro de 3-Trifluorometil-benzoilo para proporcionar el producto del título (3,373 g, 90%).

Ejemplo 254B

4-Bromo-N-(3-amino-fenil)-benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 25 5 B sustituyendo el producto del Ejemplo 254A en lugar del producto del ejemplo 255A para proporcionar el producto del título (1,8 g, 80%).

Ejemplo 254C

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

- 30 Una solución del producto del Ejemplo 57A (40,0 mg, 0,212 mmol), y el producto del ejemplo 254B (61,0 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (25,0 mg, 30%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,45 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,74 - 7,86 (m, 3 H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,33 (t, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,09 - 9,17 (m, 2 H), 10,48 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 420 (M+H)+, (ESI-) m/z 417 (M-H)-.
- 35

Ejemplo 255

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

Ejemplo 255A N-(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

- 40 Una solución de 4-Fluoro-3-nitro-anilina (2,00g, 12,8mmol), cloruro de 3-Trifluorometil-benzoilo (1,895ml, 12,8mmol), base de Hunig (4,463ml, 25,6mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A partir de luego agua (450 ml) se agregó a la solución y el sólido resultante se recolectó por filtración y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (3,311 g, 97%).

Ejemplo 255B

- 45 N-[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

Una solución del producto del ejemplo 255A (2,00 g, 5,80mmol), 4-hidroxitiofenol (0,732g, 5,80 mmol) y carbonato de potasio (1,604 g, 11,6mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se calentó hasta 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua helada (100 ml). La solución se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 150 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y

se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,52 g, 100%).

Ejemplo 255C

N-[3-Amino-4-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

- 5 Una solución del producto del ejemplo 255B (0,660 g, 1,52 mmol), polvo de hierro (0,339 g, 6,07 mmol) y cloruro de amonio (0,099 g, 1,82 mmol), tetrahidrofurano (18 ml), y agua (6 ml) se calentó hasta el reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con metanol (50 ml) y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 97%).

Ejemplo 255D

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

- 15 Una solución del producto del Ejemplo 10B (40,0 mg, 0,212 mmol), y el producto del Ejemplo 255C (86,0 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 130°C durante 20 minutos. La mezcla a continuación se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el ácido acético se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC con TFA para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (11 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,74 (s, 3 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,64 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,93 - 8,07 (m, >6,62 Hz, 2 H), 8,21 - 8,30 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H), 11,17 - 11,50 (m, 1 H) MS (ESI+) m/z 548,2(M+H)⁺, (ESI-) m/z 546,2 (M- H)⁻.

20 *Evaluación Biológica*

Los compuestos representativos de la invención se analizaron de acuerdo con los ensayos descritos a continuación.

Las siguientes siglas se usan en este documento:

IC50 concentración de inhibición al 50%

TC50 concentración de toxicidad al 50%

- 25 DMEM Modified Essential Medium™ de Dulbecco

ARN ácido ribonucleico

RT-PCR reacción de la cadena de polimerasa con transcriptasa inversa

SEAP fosfatasa alcalina secretada

- 30 El genoma del virus de la Hepatitis C codifica una poliproteína grande, que luego de procesar produce los componentes funcionales necesarios para sintetizar el ARN de la progenie. Las líneas celulares seleccionables que producen niveles altos y sostenidos de ARN del VHC sub-genómico (replicones) han derivado de células de hepatoma humano (Huh7) como se describe en Ikeda et al., J. VIROLOGY, 76(6):2997-3006 (2002), y Blight et al., SCIENCE, 290:1972-1974 (2000). El mecanismo de replicación del ARN en estas células se considera idéntico a la replicación del ARN del VHC de longitud completa en hepatocitos infectados. Los compuestos de esta invención son
- 35 inhibidores de la replicación de ARN del VHC en los sistemas de ensayo de replicones que se describen a continuación.

Evaluación de los Inhibidores de VHC en el Replicón del VHC

- 40 Los compuestos representativos de la invención se evaluaron para determinar su efecto inhibitor sobre los replicones del genotipo Ia y Ib del VHC. También se los evaluó por el ensayo de MTT para determinar la citotoxicidad para las células huésped. Las líneas celulares se mantuvieron de acuerdo con los métodos descritos por Yi et al., VIROLOGY, 304(2): 197-210 (2002).

A. Ensayo de ARN y Ensayo de SEAP

La finalidad de estos ensayos fue evaluar la eficacia de los compuestos en la inhibición de la replicación los replicones del genotipo Ia y Ib de VHC in vitro.

- 45 Las células del replicón del genotipo Ia y/o Ib se colocaron en placas a razón de 3-5 x10³ células por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de DMEM que contiene 5% suero de feto de ternero. Al día siguiente, el medio de cultivo se retiró y se reemplazó con medio recién preparado que contiene ocho diluciones seriales de compuesto. El cultivo de control no tratado se trató de un modo idéntico excepto que no se agregó inhibidor al medio. Las placas se incubaron en un incubador de CO₂ a 37°C. El día 4, 100 µl de buffer de lisis (RTL) (Qiagen) se agregó a cada pocillo
- 50 después de la eliminación del medio de cultivo. El ARN se purificó de acuerdo con las recomendaciones del

fabricante (Qiagen RNAeasy) y se eluyó en 200µl de agua. El nivel del ARN del VHC se cuantificó a partir de una porción (5µl de 200 µl) del ARN purificado por método de RT-PCR en tiempo real. Los cebadores y sonda se derivaron de una secuencia específica en la Región No Traducida 5' (5'UTR). La reacción por RT-PCR se realizó a 48°C durante 30 min, seguido de 40 ciclos fijados en 95°C, 15 s; 54°C, 30 s; y 72°C, 40 s. En forma alternativa, la actividad de SEAP se midió en cada sobrenadante del cultivo después de cuatro días de incubación con compuesto de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El porcentaje de reducción del ARN de VHC o SEAP en presencia del compuesto se calculó y el 50% de concentración inhibidora (IC50) se calculó por análisis de regresión no lineal con el uso del programa Prism (versión 4.0, software GraphPad, San Diego, CA).

Cuando se evalúa con el uso del método mencionado con anterioridad, los compuestos representativos de la presente invención inhibieron la replicación del replicón del VHC con valores de IC50 en el rango de desde alrededor de 0,3 nM hasta alrededor de 100 µM.

B. Ensayo de citotoxicidad

La finalidad de este ensayo fue determinar la toxicidad de los compuestos en células huésped virales in vitro.

La citotoxicidad de los compuestos se midió con el uso de un ensayo de viabilidad/proliferación celular basada en enzimas de mitocondria. En síntesis, las células del replicón del VHC se colocaron en placas a 3-5 x 10³ células por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de DMEM que contiene 5% FCS. el día 1, el medio de cultivo se retiró y se reemplazó con medio recién preparado que contiene ocho diluciones seriales de compuesto. El cultivo de control no tratado se trató de un modo idéntico excepto que no se agregó inhibidor al medio. Las placas se incubaron en un incubador de CO₂ a 37°C. El día 4, se agregó solución stock de la sal de tetrazolio, MTT (4 mg/ml en PBS, Sigma cat.# M 2128) se agregó a cada pocillo a 0,5 µl por pocillo. Las placas se incubaron adicionalmente durante 4 horas, se trataron con 20% SDS plus HCl 0,02 N a 50 µl por pocillo para lisar las células. Después de una incubación hasta la mañana siguiente, se midió la densidad óptica por lectura de las placas en longitudes de onda de 570/650 nm. El porcentaje de reducción de color azul de formazan formado con relación al control se calculó y el 50% de concentración de toxicidad (TC50) se calculó por análisis de regresión no lineal con el uso del programa Prism (versión 4.0, software GraphPad, San Diego, CA).

Cuando se evaluó con el uso del método anterior, los valores de TC50 de los compuestos representativos de la presente invención fueron mayores que los correspondientes valores de IC50 de estos compuestos.

Composiciones Farmacéuticas y Usos

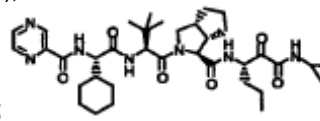
La presente invención caracteriza composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos de la invención. Como ejemplo no limitativo, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de esta invención, en donde cada compuesto se selecciona en forma independiente de las Fórmulas II, III o VII. Con preferencia, cada compuesto se selecciona en forma independiente de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253.

La presente invención también caracteriza composiciones farmacéuticas que comprende sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos, o prodrogas de los compuestos de esta invención. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden ser zwitteriones o derivados de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Con preferencia, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la invención mantiene la efectividad biológica del ácido o la base libre del compuesto sin la indebida toxicidad, irritación, o respuesta alérgica, tiene una proporción riesgo/beneficio razonable, y es efectiva para su uso final y no indeseable biológicamente o de otro modo. Algunos ejemplos no limitativos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sin carácter limitativo los siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfonato, etansulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato y undecanoato. Los grupos que contienen nitrógeno alcalino también pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo o butilo), sulfatos de dialquilo (por ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo o diamilo), haluros de cadena larga (por ej., cloruros, bromuros o yoduros de decilo, laurilo, miristilo o estearilo), haluros de aralquilo (por ej., bromuros de bencilo o fenetilo). Otras sales que pueden usarse en la presente invención incluyen sales con metales alcalinos o de tierra alcalina, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio, o con bases orgánicas. Algunos ejemplos de ácidos que pueden usarse para formar las sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, sin carácter limitativo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico u otros ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados.

La presente invención además caracteriza composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores) y otro agente terapéutico. En un ejemplo no limitativo, una composición farmacéutica de la presente invención incluye 1, 2, 3 o más compuestos de la invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores), y 1, 2, 3 o más agentes terapéuticos adicionales. A modo de ilustración y no

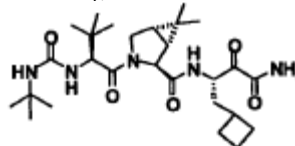
como limitación, estos agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse de agentes antivirales (por ej., agentes anti-HTV u otros agentes anti-VHC), inmunomoduladores, anti-cáncer o agentes quimioterapéuticos, o agentes antiinflamatorios. Algunos ejemplos específicos de estos agentes terapéuticos adicionales incluyen, sin carácter limitativo, ribavirina; interferones (por ej., IFN alfa 2a o 2b); inhibidores de proteasa; inmunosupresores; anticuerpos (por ej., anticuerpos quiméricos o monoclonales terapéuticos); siARN o antisentido; inhibidores del VIH; inhibidores de hepatitis B (VHB); agentes para tratar cirrosis e inflamación del hígado; Omega IFN (BioMedicines Inc., Emeryville, CA); inhibidor de la proteasa de serina BILN-2061 (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania); Summetrel antiviral (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA); Roferon A IFN-alfa 2a (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza); Pegasys PEGilated IFN-alfa 2a (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza); Pegasys y Ribavirin PEGilated IFN-alfa 2a/ribavirin (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza); inmunosupresor de IgG CellCept VHC (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza); Wellferon linfoblastoide IFN-alfa n1 (GlaxoSmithKline pic, Uxbridge, UK); Albúmina Albuferon-alfa IFN-alfa 2b (Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD); Levovirin ribavirin (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA); inhibidor de capasa IDN- 6556 (Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); antibifrótico EP-501 (Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA); Actimmune INF-gamma (InterMune Inc., Brisbane, CA); Infergen A IFN alfacon-1 (InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA); ISIS 14803 antisentido (ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY); inhibidor de JTK-003 RdRp (Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan); Pegasys y Ceplene PEGilato IFN-alfa 2a/modulador inmunológico (Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA); Ceplene modulador inmunológico (Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); Civacir VHC IgG inmunosupresivo (Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL); Intrón A y Zadaxin IFN-alfa 2b/alfa 1-timosina (RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); Inhibidor de Levovirin IMPDH (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); Inhibidor de Viramidina IMPDH (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); Heptazyme ribozyme (Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO); Intron A IFN-alfa 2b (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); PEG-Intron PEGilato IFN-alfa 2b (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Rebetron IFN-alfa 2b/ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); PEG-Intron/Ribavirin PEGilato IFN-alfa 2b/ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Zadaxim modulador inmunológico (SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); Rebsi IFN-beta 1a (Serono, Geneva, Suiza); IFN-beta y EMZ701 IFN-beta y EMZ701 (Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada); inhibidor de T67 beta-tubulina (Tularik Inc., South San Francisco, CA); inhibidor de VX-497 IMPDH (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA); inhibidor de la proteasa de serina VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly y Co., Inc., Indianapolis, IN); Omniferon natural IFN-alfa (Viragen Inc.,

Plantation, FL); XTL-1 anticuerpo monoclonal (XTL Biopharmaceuticals);



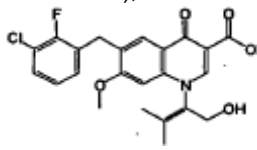
(de aquí en

adelante compuesto VX-950, Vertex Pharmaceuticals Inc.);



(de aquí en adelante

compuesto SCH503034, Schering-Plough Co.); y



(de aquí en adelante compuesto GS9137,

Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA). Cualquier otro(s) agente(s) terapéutico(s) deseable(s) también puede(n) incluirse en una composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores), y uno o más otros agentes antivirales.

En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores), y uno o más otros agentes anti-VHC. En un ejemplo, cada uno de los compuestos de la presente invención se selecciona en forma independiente de las Fórmulas II, III o VII, o Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, y cada uno de los otros agentes anti-VHC se selecciona en forma independiente de inhibidores de polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC (por ej., inhibidores de polimerasa del tipo nucleósido o no nucleósido), inhibidores de proteasa del VHC, o inhibidores de helicasa del VHC.

En una realización adicional, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores), y dos o más otros inhibidores anti-VHC. Cada compuesto de la presente invención se selecciona en forma independiente de las Fórmulas II, III o VII, o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253. Los otros inhibidores anti-VHC pueden seleccionarse de la misma clase de inhibidor

(por ej., todos ellos se seleccionan de inhibidores de polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC, o de inhibidores de proteasa del VHC), o se seleccionan de diferentes clases de inhibidor (por ej., uno o más se seleccionan de inhibidor de polimerasa del ARN que depende del ARN del VHC y el otro o los otros se seleccionan de VHC inhibidores de proteasa).

5 Incluso en otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), y por lo menos un inhibidor de polimerasa del ARN que depende del ARN del VHC. Cada compuesto de la presente invención se selecciona en forma independiente de las Fórmulas II, III o VII, o Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253.

10 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), y por lo menos un inhibidor de proteasa del VHC. El compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas II, III o VII, o Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253.

15 Incluso en otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), por lo menos un inhibidor de polimerasa del ARN que depende del ARN del VHC, y por lo menos un inhibidor de proteasa del VHC. El compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas II, III o VII, o Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253.

20 Incluso en otra realización adicional, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), y dos o más agentes anti-VHC cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente de inhibidores de polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC o VHC inhibidores de proteasa. El compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas II, III o VII, o Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253.

25 Incluso en otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), y tres o más otros agentes anti-VHC cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente de inhibidores de polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC o VHC inhibidores de proteasa. El compuesto de la presente invención se selecciona de las Fórmulas II, III o VII, o Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253.

Algunos ejemplos no limitativos de inhibidor de polimerasa del ARN que depende del ARN del VHC incluyen aquellos que se describen en WO0190121(A2), US6348587B1, WO0160315, WO0132153, EP1162196A1 y WO0204425. Algunos ejemplos no limitativos de VHC inhibidores de proteasa incluyen BILN-2061, VX-950, y SCH503034.

35 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), y uno o más otros agentes antivirales, tales como agentes anti-VHB o anti-VIH. Algunos ejemplos no limitativos de agentes anti-VHB incluyen adefovir, lamivudina, y tenofovir. Algunos ejemplos no limitativos de fármacos anti-VIH incluyen ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudine, didanosina, stavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, 1-870812, S-1360, enfuvirtida, T-1249, y otros inhibidores de proteasa del VIH, transcriptasa inversa, integrasa o inhibidores de fusión. Otros agentes antivirales deseables también pueden incluirse en una composición farmacéutica de la presente invención, como lo apreciarán aquellas personas experimentadas en la materia.

45 En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o una sal, solvato o prodroga de los anteriores, y por lo menos un agente anti-VHB. En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o una sal, solvato o prodroga de los anteriores, y por lo menos un agente anti-VIH. Incluso en otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o una sal, solvato o prodroga de los anteriores, y por lo menos un agente anti-hepatitis A, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G.

Incluso en otra realización adicional, una composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención seleccionado de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o una

sal, solvato o prodroga de los anteriores, y por lo menos un agente apropiado para el tratamiento de la inflamación hepática.

Una composición farmacéutica de la presente invención normalmente incluye un vehículo o excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Algunos ejemplos no limitativos de vehículos/ excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico apropiados incluyen azúcares (por ej., lactosa, glucosa o sacarosa), almidones (por ej., almidón de maíz o almidón de papa), celulosa o sus derivados (por ej., carboximetil celulosa de sodio, celulosa de etilo, o acetato de celulosa), aceites (por ej., aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de soja), glicoles (por ej., propilenglicol), agentes reguladores de pH (por ej., hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio), agar, ácido algínico, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, agua depirogenada, solución salina isotónica, solución de, solución de Ringer, etanol, o soluciones de buffer de fosfato. También pueden incluirse lubricantes, agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes, agentes perfumantes, conservantes o antioxidantes en una composición farmacéutica de la presente invención, como lo apreciarán aquellas personas con experiencia usual en la materia.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un paciente que lo necesita a través de una variedad de vías, tales como por vía oral, parenteral, sublingual, rectal, tópica o por aerosol por inhalación. La administración tópica pueden incluir el uso de administración transdérmica tales como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. La administración parenteral, pero no se limita a, técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, o intrasisternales, e infusión.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en base a sus vías de administración con el uso de métodos muy conocidos en la materia. Por ejemplo, una preparación inyectable estéril pueden prepararse como suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril con el uso de agentes humectantes o de dispersión apropiados y agentes de suspensión. Los supositorios para administración rectal pueden prepararse mezclando medicamentos con un excipiente no irritante apropiado tales como manteca de cacao, o polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura del recto y por lo tanto se derriten en el recto y liberan la droga. Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, los principios activos pueden mezclarse con por lo menos un diluyente inerte tales como sacarosa, lactosa o almidón. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender otras sustancias además de diluyentes inertes, tales como agentes lubricantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores del pH. Los comprimidos y píldoras pueden además prepararse con recubrimientos entéricos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires aceptables desde el punto de vista farmacéutico que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la materia. Las formas de dosificación líquidas también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes, o perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en la forma de liposomas, como se describe en la Patente U.S. Nro. 6.703.403. La formulación de medicamentos que son aplicables a la presente invención en general se discute en, por ejemplo, Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), y Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980).

La presente invención además caracteriza los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores) para usar en inhibición de la replicación del VHC, por medio del contacto del virus del VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), por lo tanto la inhibición de la replicación del virus del VHC. En otra realización, las células infectadas con virus del VHC se contactan con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores), por lo tanto la inhibición de la replicación del virus del VHC en las células. Incluso en otra realización, la inhibición de la replicación del VHC comprende contactar virus del VHC o células infectadas con una cantidad efectiva de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores), por lo tanto la inhibición de la replicación del virus del VHC. Como se usa en este documento, "inhibir" significa reducir en forma significativa, o eliminar, la actividad inhibida (por ej., replicación viral). En muchos casos, los compuestos representativos de la presente invención pueden reducir la replicación del virus del VHC (por ej., en ensayos de replicación del VHC como se describió con anterioridad) en por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir todos los subtipos del VHC. Algunos ejemplos de subtipos del VHC que pueden alcanzarse con la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, genotipos del VHC 1, 2, 3, 4, 5 y 6, incluyendo genotipos del VHC la, lb, 2a, 2b, 2c o 3a. En una realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores) se usan para inhibir la replicación del genotipo del VHC la. En otra realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores) se usan para inhibir la replicación del genotipo del VHC lb. Incluso en otra realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores) se usan para inhibir la replicación de ambos genotipos del VHC la y lb.

La presente invención también caracteriza los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores) para usar en el tratamiento de la infección por VHC. En una realización, el tratamiento de la infección por VHC comprende administrar una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores) a un paciente con VHC, por lo tanto reducir el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. Como se usa en este documento, el término “tratar” se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la enfermedad, o uno o más síntomas de dicho trastorno o enfermedad al cual se aplica el término. El término “tratamiento” se refiere al acto de tratar. En una realización, tratar la infección por VHC comprende administrar una cantidad terapéutica efectiva de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores) a un paciente con VHC, por lo tanto reducir el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. El compuesto(s) de la presente invención para usar en inhibición de la replicación del VHC o tratamiento de la infección por VHC tienen Fórmulas II, III o VII o se seleccionan de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, sales, solvatos o prodrogas de los anteriores.

Incluso en otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto(s) de la presente invención y otro agentes terapéutico(s) para usar en el tratamiento de la infección por VHC por la administración una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto(s) de la presente invención y otro agentes terapéutico(s) a un paciente con VHC, por lo tanto se reduce el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. Cada compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden combinarse en una sola formulación y administrarse al paciente en forma simultánea. También pueden administrarse en forma simultánea pero en diferentes formulaciones. Además, pueden administrarse en forma consecutiva.

En una realización, el compuesto(s) de la presente invención que se administra incluye uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) administrados incluye uno o más agentes seleccionados de inhibidores de polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC, inhibidores de proteasa del VHC o inhibidores de helicasa del VHC. En otra realización, el(los) compuesto(s) de la presente invención que se administran incluye uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se administran incluye dos o más agentes seleccionados de inhibidores de polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC, inhibidores de proteasa del VHC o inhibidores de helicasa del VHC. Incluso en otra realización, el compuesto(s) de la presente invención que se administran incluye uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas II, III o VII o desde 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se administran incluye uno, dos o más inhibidores de polimerasa del ARN que dependen del ARN del VHC (por ej., aquellos que se describen en WO0190121(A2), US6348587B1, WO0160315, WO0132153, EP1162196A1 y WO0204425). Incluso en otra realización adicional, el compuesto(s) de la presente invención que se administran incluye uno o más compuestos seleccionados de las Fórmulas II, III o VII o de los Ejemplos 10-72, 77, 84-85, 88, 91-103, 107-110, 113-128, 130-132, 135-143, 145-150, 198, 214-232, 234-236, 238-239, 245-253, o sales, solvatos o prodrogas de los anteriores, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se administran incluye uno, dos o más VHC inhibidores de proteasa (por ej., BILN-2061, VX-950, y SCH503034).

Un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores) también puede co-administrarse con otros medicamentos deseados, tales como agentes anti-VIH, agentes anti-VHB, agentes anti-hepatitis A, agentes anti-hepatitis D, agentes anti-hepatitis E, agentes anti-hepatitis G, u otros medicamentos antivirales.

Un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga de los anteriores) puede administrarse a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas. Una dosificación diaria típica puede oscilar, sin limitación, desde 0,1 hasta 200 mg/kg de peso corporal, tales como desde 0,25 hasta 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis únicas pueden contener estas cantidades o sub-múltiplos de los anteriores para llevar a la dosis diaria. Con preferencia, cada dosificación contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención que es efectiva para reducir la carga viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. La cantidad de principio activo, o excipientes que se combinan, para producir una forma de dosificación única puede variar dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Se entenderá que el nivel de dosificación específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, la hora de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la severidad de la enfermedad particular sometida a tratamiento.

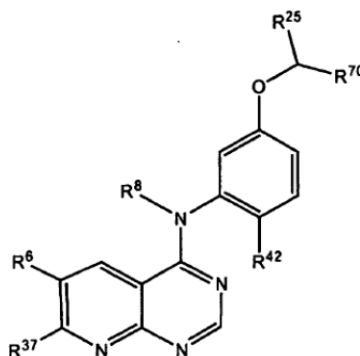
La frase “tratamiento combinado” (o “co-tratamiento”), pretende abarcar la administración de cada agente en un modo secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de medicamentos, y también pretende abarcar la co-administración de estos agentes en un modo sustancialmente simultáneo, tales

- 5 como por ingestión oral o una sola cápsula que tiene una proporción fija de estos principios activos o la ingestión de múltiples cápsulas separadas para cada agente. El “tratamiento combinado” también incluirá administración simultánea o secuencial por vía oral, intravenosa, intramuscular u otras vías parenterales en el cuerpo, incluyendo la absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa, como se encuentra en los pasajes del seno. La administración secuencial también incluye combinaciones de medicamentos donde los agentes individuales pueden administrarse en diferentes momentos y/o por diferentes vías pero actúan en combinación para proporcionar un efecto beneficioso, por ejemplo, por acción conjunta de los efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos de cada agente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, un tautómero del compuesto, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o tautómero, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

un compuesto que tiene la Fórmula II:



II

en donde:

R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

R8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y arilalquilo;

R25 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

10 R37 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, y cicloalquilo;

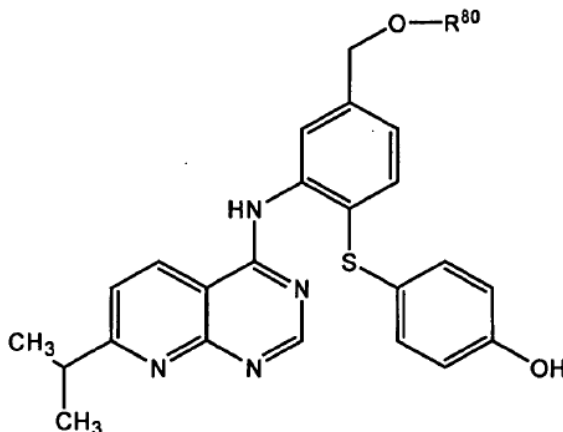
R42 se selecciona del grupo que consiste en arilsulfanilo, heteroarilsulfanilo, y ariloxi; en donde R42 está sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente de R46;

R46 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, dialquilamino, y alcoxicarbonilamino;

15 R70 se selecciona del grupo que consiste en arilo, y heterociclo; en donde R70 está sustituido en forma opcional con R75;

R75 es uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, ciano, alquilo, haloalquilo, y arilo.

un compuesto que tiene la Fórmula III:

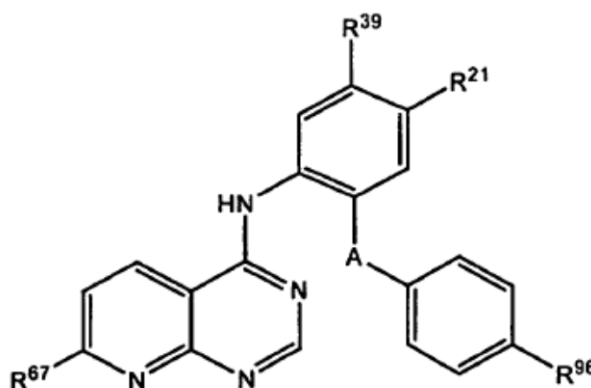


III

20

en donde R80 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo, y haloarilo; y

un compuesto que tiene la Fórmula VII:



VII

en donde:

- 5 A se selecciona del grupo que consiste en O y S;
 R21 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y hidroxilo;
 o R21 tomado junto con R39 forman un heterociclo de 5-12 miembros que contiene por lo menos dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S; en donde el heterociclo está sustituido en forma opcional con arilo o halógeno; o
- 10 R39 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalqueno, dialquilamino, heteroarilo, haloheteroarilo, haloarilaminosulfonilo, arilsulfonilo, alquilcarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilalcoxycarbonilamino, haloheteroarilo, alcoxycarbonilo, y NH-R99;
 r99 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, haloarilalquilamino, arilalquilamino, y alquilheteroarilo;
- 15 R67 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, y alquilcicloalquilo;
 R96 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, arilsulfonilo, alquilcarbonilamino, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilamino, y arilalcoxi.
2. Una composición farmacéutica que comprende a compuesto, tautómero o sal de acuerdo con la reivindicación 1.
- 20 3. Un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en la inhibición de la replicación del virus del VHC, por medio del contacto del virus del VHC con una cantidad efectiva de dicho compuesto, tautómero o sal, por lo tanto inhibiendo la replicación de dicho virus.
4. Un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de la infección por VHC, por la administración una cantidad efectiva de dicho compuesto, tautómero o sal a un paciente con VHC, por lo tanto se reduce el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente.
- 25 5. Un compuesto, tautómero o sal de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de la infección por VHC o inhibición de la replicación del VIH.