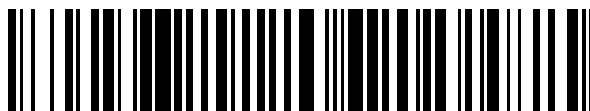


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 622**

51 Int. Cl.:

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2008 E 08744426 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2142516**

54 Título: **Compuestos de hidracida pirimidina como inhibidores de PGDS**

30 Prioridad:

30.03.2007 US 909171 P

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

11.04.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ALDOUS, SUZANNE C.;
FENNIE, MICHAEL W.;
JIANG, JOHN Z.;
JOHN, STANLY;
MU, LAN;
PEDGRIFT, BRIAN;
PRIBISH, JAMES R.;
RAUCKMAN, BARBARA;
SABOL, JEFFREY S.;
STOKLOSA, GRZEGORZ T.;
THURAIRATNAM, SUKANTHINI y
VANDEUSEN, CHRISTOPHER L.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 622 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 de hidracida pirimidina como inhibidores de PGDS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de patologías que pueden modularse por la inhibición de la prostaglandina D2 sintasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La rinitis alérgica, la enfermedad atópica más común, tiene una prevalencia estimada que varía entre aproximadamente 5 y aproximadamente 22 por ciento de la población humana general y se caracteriza por los síntomas de estornudos, descarga nasal y congestión nasal. Se cree que estos síntomas se desencadenan por múltiples mediadores liberados por los mastocitos y otras células inflamatorias. Las terapias actuales, tales como antihistamínicos, tratan eficazmente los estornudos y la descarga nasal, pero tienen poco efecto sobre la congestión, que es un síntoma clave que afecta a la calidad de vida de los pacientes.

15 Se ha demostrado que la exposición local a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica produce una rápida elevación de los niveles de prostaglandina D2 "(PGD2)" en los fluidos de lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de cámaras cutáneas. La PGD2 tiene muchas acciones inflamatorias, tales como aumentar la permeabilidad vascular en la conjuntiva y en la piel, aumentar la resistencia de las vías respiratorias nasales, el estrechamiento de las vías respiratorias y la infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y en la tráquea. La PGD2 es el principal producto de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico producido a partir de los mastocitos en la exposición inmunológica [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, J. Immunol. 129, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente muy importante de PGD2, son uno de los participantes claves para dirigir la respuesta alérgica en enfermedades tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights en the role of the mast cell in asthma, Clin. Exp. Allergy 33, 550-556, 2003].

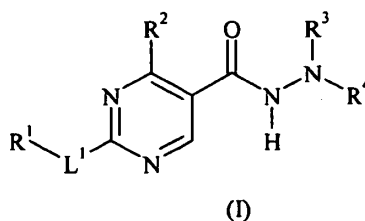
20 En presencia de compuestos de sulfhidrilo, se forma PGD2 por la isomerización de PGH2, un precursor común de prostanoides, por acción catalítica de la prostaglandina D sintasa "(PGDS)". Existen dos isoformas de la enzima PGDS: L-PGDS; y H-PGDS. La H-PGDS es una enzima citosólica que se distribuye en los tejidos periféricos, y que se localiza en las células presentadoras de antígenos, mastocitos, megacariocitos y linfocitos Th2. La acción de la PGD2 producida está mediada por receptores acoplados a proteínas G: prostaglandina D "(DP)" y crTH2. Véase (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade y O. Hayaishi, Vitamin and Hormones, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, N. Engl. J. Med., 1986 Sept. 25; 315(13):800, y (3) Urade et. al., J. Immunology 168: 443-449, 2002.

35 Los presentes inventores creen que la inhibición de la formación de PGD2 debe tener un efecto sobre la congestión nasal y, por lo tanto, debe tener un efecto terapéutico beneficioso en la rinitis alérgica. Además, los presentes inventores creen que un inhibidor de la PGDS debe tener un efecto terapéutico beneficioso en varias indicaciones distintas tales como el asma bronquial.

40 Se ha informado sobre inhibidores de PGDS. El compuesto HQL-79, se presenta como un inhibidor débil de PGDS y es antiasmático en modelos de cobaya y rata (Matsushita, et al., Jpn. J. Pharmacol. 78: 11, 1998). El compuesto Tranilast se describe como un inhibidor de la PGDS. (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthetase. K. Ikai, M. Jihara, k. Fujii, e Y. Urade. Biochemical Pharmacology, 1989, 28, 2773-2676).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



45 donde:

R¹ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, u oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo, alquilo(C₁-C₆), hidroxilo o alcoxi(C₁-C₆);

R² es hidrógeno, metilo o trifluorometilo;

L¹ es un enlace;

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman [1,2,4]triazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo o pirrolo[2,3-c]piridilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con R⁶; y

5 R⁶ es alcoxi, carboxi, cicloalquilo, halo, ciano, alquilsulfonilo, Y¹Y²N-SO₂-, alquilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con Y¹Y²N-C(=O)-, hidroxilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, carboxi, arilo, halo, heterociclilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo, ciano, heterociclicarbonilo, acilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo, alcóxicarbonilo
10 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con oxo, o ariloxi opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con haloalquilo;

15 o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman imidazolidinilo, [1,2,4]triazinanilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, 2,3-dihidro-indolilo, octahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazina, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con R⁶; y

20 R⁶ es oxi, alcoxi, carboxi, cicloalquilo, halo, ciano, alquilsulfonilo, Y¹Y²N-SO₂-, alquilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, carboxi, arilo, halo, heterociclilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo, ciano, heterociclicarbonilo, acilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo, alcóxicarbonilo
25 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con oxo, o ariloxi opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con haloalquilo;

25 cada uno de Y¹ e Y² es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con morfolinilo o

Y¹ e Y² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolinilo;

o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto según la fórmula (I) o un hidrato, solvato o N-óxido de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable para uso en un método que trata los trastornos alérgicos y/o inflamatorios, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición de expresiones

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que las siguientes expresiones, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

40 "Acilo" significa H-CO- o (grupo alifático o ciclil)-CO-. Un acilo particular incluye alcanóilo inferior que contiene un alquilo inferior. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo, palmitoílo, acríloílo, propinoílo y ciclohexilcarbonilo.

"Alcoxi" significa alquil-O-. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

"Alcóxicarbonilo" significa alquil-O-CO-. Los ejemplos de alcóxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y t-butíloxicarbonilo.

45 "Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Un alquilo particular tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquilo más particular es alquilo inferior. Ramificado significa que uno o más de los grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena alquilo lineal que puede ser lineal o ramificada.

50 "Alquilsulfonilo" significa alquil-SO₂-. Un alquilsulfonilo particular es alquil(C₁-C₆)-sulfonilo. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen CH₃-SO₂- y CH₃CH₂-SO₂-.

"Aroílo" significa aril-CO-. Los ejemplos de aroílo incluyen benzoílo y 1- y 2-naftilo.

"Arilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. Un arilo particular incluye de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

"Arioxi" significa un aril-O-. Los ejemplos de arioxi incluyen fenoxi y naftoxi.

5 "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes pretenden incluir los compuestos de Fórmula (I) que se han descrito anteriormente en este documento, los hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuando el contexto así lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios, reivindicados o no por sí mismos, pretende incluir sus sales, N-óxidos y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

10 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos saturados mono- o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, particularmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos particulares de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y tales sistemas de anillos particulares se denominan también "inferiores". Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen cicloalquilo monocíclico
15 norbornilo y adamant-(1- o 2-)ilo.

"Cicililo" significa cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclico o heterociclenilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El halo o halógeno particular es flúor o cloro.

20 "Haloalcoxi" significa alcoxi sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalcoxi particulares son los alcoxi inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalcoxi más particulares son los alcoxi inferiores sustituidos con un halógeno.

"Heteroarilo" significa heteroaril-CO-. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofenoilo, nicotinoilo, pirrol-2-ilcarbonilo, y piridinoilo.

25 "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sistemas de anillos aromáticos particulares incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, e incluyen de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo más particulares de los anillos del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes del heteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxilo, también incluye su tautómero correspondiente. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirazinilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalino, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidilo,
30 pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indolizino, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

40 "Heterociclico" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos saturados no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos del sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Un sistema de anillos particular contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de los anillos particulares del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo particulares se denominan también "inferiores". La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de heterociclico define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclico puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclico puede oxidarse también opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclico monocíclico incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopiranoilo.

50 "Heterociclicilarilo" significa un arilo y heterociclico condensados. Un heterociclicilarilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el heterociclico consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclicilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclico del heterociclicilarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclicilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclico del heterociclicilarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclicilarilo incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo y 2,3-dihidrobenz[f]isoindol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-isoquinolin-2-ilo.

"Alcarilo multicíclico" significa un sistema de anillos multicíclicos que incluye al menos un anillo aromático condensado con al menos un anillo no aromático que puede estar saturado o insaturado, y también puede contener en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de alcarilo multicíclico incluyen arilcicloalquenilo, arilcicloalquilo, arilheterociclenilo, arilheterociclilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilheteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterociclenilo, heteroarilheterociclilo, heterociclenilarilo, heterociclenilheteroarilo, heterociclenilarilo y heterociclenilheteroarilo. Los grupos alcarilo multicíclico particulares son anillos bicíclicos que incluyen un anillo aromático condensado con un anillo no aromático y que pueden contener también en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 "Paciente" incluye los seres humanos y otros mamíferos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y a las sales de adición de bases, no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. En algunos casos, los propios compuestos pueden autoprotónar sitios básicos de la molécula y formar una sal anfótera interna.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las sales hidrobromuro, hidrocioruro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y laurilsulfonato. Véase, por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) que se incorpora en este documento como referencia. También pueden prepararse sales de adición de bases haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de base incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales y de aminas. Las sales de metales adecuadas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Una sal de adición de bases particular es la sal de sodio o la sal de potasio. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases de metales que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc. Las sales de adición de bases de aminas adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y particularmente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en la química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para el uso médico. La amina ejemplar incluye amonio, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, onitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina y dicitclohexilamina.

"Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas disolventes en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos en fase de disolución como solvatos insolubles. Los solvatos particulares incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

"Sustituido una o más veces independientemente" significa sustituido una o más veces con los mismos o diferentes grupos de sustituyentes, particularmente sustituido una, dos o tres veces con los mismos o diferentes grupos de sustituyentes.

Realizaciones particulares de la invención

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido independientemente en la posición orto o meta con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo o alcoxi (C₁-C₆), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido independientemente en la posición orto o meta con halo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es piridilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R² es hidrógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R² es metilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

5 R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman indolilo, opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con R⁶;

R⁶ es Y¹Y²N-SO₂-, alcoxicarbonilo, carboxialquilo, ciano, halo, alquilsulfonilo, alcoxi o acilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo; y

cada uno de Y¹ e Y² es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con morfolinilo o

Y¹ e Y² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolinilo;

10 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), que es

(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

15 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

20 (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

25 [3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

(5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

(2,3-dimetil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-Fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico , (5-cloro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico ,

30 (5-bromo-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico, éster bencílico del ácido 3-oxo-4-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-carboxílico,

(3-dimetilsulfamoil-5-fluoro-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,

(3-dimetilsulfamoil-5-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,

[5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,

35 [5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,

[5-fluoro-3-sulfamoilindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-carboxílico, [5-fluoro-3-metilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-carboxílico,

[5-fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,

[5-fluoro-3-metilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,

40 [5-fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,

- (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
- 5 [6-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico ,
- 10 [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-ciano-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [1,2,4] triazol-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-oxo-morfolin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 morfolin-4-ilamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 N'-(2-oxo-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,6-dimetil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-
 propiónico,
 ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico,
 (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 morfolin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 ((S)-2-metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 ((R)-2-metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 pirrol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-morfolin-4-ilmetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido {4-[2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-il}-acético,
 (4-cianometil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 2-{4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-il}-etil éster del ácido acético,

ES 2 400 622 T3

- (4-acetil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
[4-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
5 [4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
piperidin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
piperidin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
10 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
pirrolidin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
15 (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
indol-1-il-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
indol-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
20 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
indol-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
25 indol-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(6-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
30 (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
35 pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

- pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-c]piridina-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 5 pirrolo[2,3-c]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 (5-ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-4-carboxílico,
 ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-4-carboxílico,
 (3-cianometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 (5-metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,4-dioxo-imidazolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxi-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 20 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido [2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-cloro-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 ácido 2-{5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-il}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(5-fluoro-1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico,
 [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-formil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 35 ácido 5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indolo-3-carboxílico,
 (5-fluoro-3-hidroximetil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,

- [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico, (6-trifluorometil-indol-1-il)-
 amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
- 10 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 (7-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metanosulfonil-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (3-etil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (3-metil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 (6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-fluoro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-fluoro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 (5-fluoro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

- (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 5 (5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidin-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-difluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, o
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I), que es:
 (4-bencil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 15 [4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster terc-butílico del ácido 4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 20 morfolin-4-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 indol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indolo-6-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(tetrahydro-piran-4-il)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(tetrahydro-piran-4-il)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 30 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(1-oxi)-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 35 (3-isopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-difluorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,

- [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2-difluoroetil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2-difluoroetil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 5 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2-difluoroetil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-difluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 10 (3-difluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [3-(2,2-difluoro-etil)-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-difluorometil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 15 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [3-2,2-difluoro-etil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-difluorometil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 20 [3-(2,2-difluoro-etil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-difluorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [3-(2,2-difluoro-etil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 25 (3-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-difluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-trifluorometil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 (3-trifluorometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2-difluoro-etil)-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 (3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico, (3-difluorometil-indol-1-il)-amida
 del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico, o
 (3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidin-5-carboxílico, o un hidrato, solvato o N-óxido
 de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Se debe entender que esta invención cubre todas las combinaciones apropiadas de las realizaciones particulares indicadas.

La presente invención también incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PGDS y, por lo tanto, son útiles para tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Por consiguiente, otra invención de este documento se refiere a un método para tratar a un paciente que padece rinitis alérgica, asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Debe apreciarse que las referencias de este documento dirigidas al tratamiento incluyen terapia profiláctica para inhibir PGDS, así como para tratar afecciones agudas, crónicas o fisiológicas establecidas asociadas con PGDS para curar esencialmente a un paciente que las padece, o mejorar las afecciones fisiológicas asociadas con ellas. Las condiciones fisiológicas descritas en este documento incluyen algunas, pero no todas, las posibles situaciones clínicas en las que se justifica un tratamiento contra la rinitis alérgica y/o el asma. Los especialistas en este campo conocen bien las circunstancias que requieren tratamiento.

En la práctica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en una forma de dosificación farmacéutica farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, que incluye administración oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la ruta particular puede variar, por ejemplo, con el estado fisiológico del destinatario.

"Formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de dosificación del compuesto de la invención e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparados líquidos, incluyendo suspensiones, pulverizaciones, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparados líquidos para inyecciones, que incluyen preparados de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Un aspecto particular de la invención proporciona el compuesto de la invención para ser administrado en forma de una composición farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado de entre el grupo constituido en soportes, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes para estabilizar la emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o fomentar la adsorción, y agentes de administración, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

Ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxiethylénicos, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

Los agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro sódico y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción prolongando la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Los ejemplos de agentes que fomentan la adsorción realizando la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizadores de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, el azúcar de la leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico.

5 Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

En general, la elección del vehículo farmacéutico aceptable se determina de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad, modo particular de administración y condiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo, o en forma de polvo o gránulos; como una forma de dosificación líquida tal como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de agua en aceite o de aceite en agua. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

15 "Forma de dosificación sólida" significa que la forma de dosificación del compuesto de la invención es una forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de la invención se mezcla, por lo menos, con un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o: (a) materiales de carga o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, 20 gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo la parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita, (i) lubricantes, 25 como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes de tamponamiento, y agentes que liberan el compuesto de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada.

30 Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla 35 de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

40 Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina con relleno, blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

45 Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto se puede microencapsular en, o se puede unir a, sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas, y microesferas y se puede inyectar por vía subcutánea o intramuscular mediante una técnica llamada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar una liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más largo. Los compuestos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

50 "Forma de dosificación líquida" significa que la dosis de un compuesto activo que se va a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse a un paciente por vía tópica. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base de matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una

5 pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen colirios en los que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

10 La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión se puede constituir a partir de ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), convenientemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con, o sin, el estabilizante o estabilizantes constituyen la cera emulsionante, y junto con el aceite y la

15 la grasa constituyen la base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos 30% p/p de un alcohol polihidroxílico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como, propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción, o penetración del principio activo a través de la piel, o de otras áreas afectadas.

20

La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en la obtención de las propiedades deseadas. Así una crema debe ser especialmente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de diisopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

25

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectal o vaginal implican formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía rectal o vaginal a un paciente y que contienen por lo menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma particular de tales formulaciones que pueden ser preparadas mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

30

35

La composición farmacéutica administrada por inyección pueden administrarse por inyección transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en soluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones o soluciones de inyección acuosas o no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

40

La composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación se refiere a composiciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tenga un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo comprendido entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración, por ejemplo, como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones del principio activo acuosas u oleosas. Las composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. La terapia por inhalación se administra fácilmente mediante inhaladores dosificadores o cualquier inhalador de polvo seco adecuado, tal como el Eclipse, Spinhaler®, o Ultrahaler® según se describe en la solicitud de patente WO2004/026380, y en la patente de EE. UU. N° 5.176.132.

45

50

55

Los niveles de dosificación reales del principio activo o de los principios activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo o de los principios activos que sea eficaz o que sean eficaces para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración concretos para un paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por lo tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la

60

duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado, peso, sexo, dieta y edad del paciente, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

5 La dosis diaria total del compuesto de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y particularmente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, particularmente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. El porcentaje de principio activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Obviamente, se pueden administrar formas farmacéuticas unitarias aproximadamente al mismo tiempo. Una dosis puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más bajas. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo al ritmo de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

25 Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

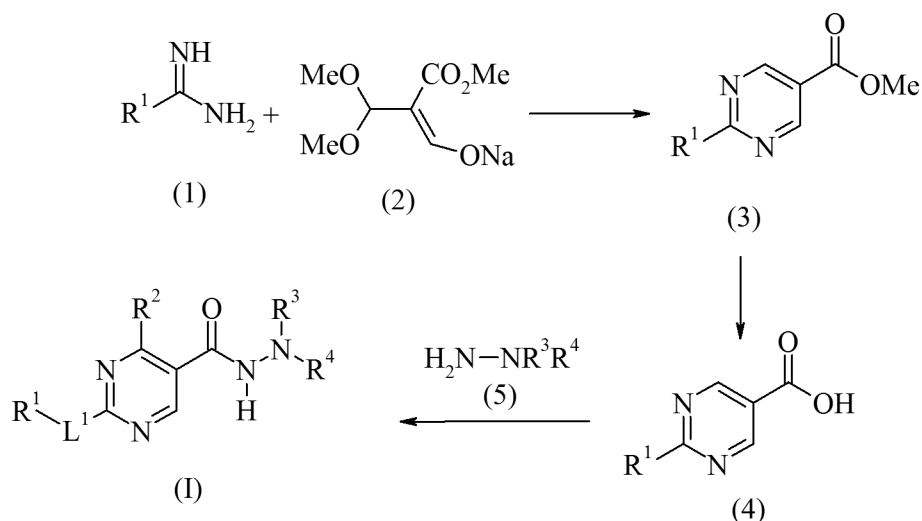
30 Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones de elastómeros, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, y esto significa los métodos usados hasta la fecha o descritos en la bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

35 En las reacciones descritas a continuación en la presente memoria puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse según la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

40 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es hidrógeno, L^1 es un enlace, y R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido en este documento, puede prepararse como se muestra en el Esquema I a continuación, (i) haciendo reaccionar un compuesto de amidina correspondiente de fórmula (1), con un reactivo de fórmula (2) para proporcionar un compuesto de fórmula (3), (ii) hidrolizando el compuesto de fórmula (3) para proporcionar un compuesto de fórmula (4), y (iii) acoplar el compuesto de fórmula (4) con un compuesto correspondiente de fórmula (5).

Esquema I



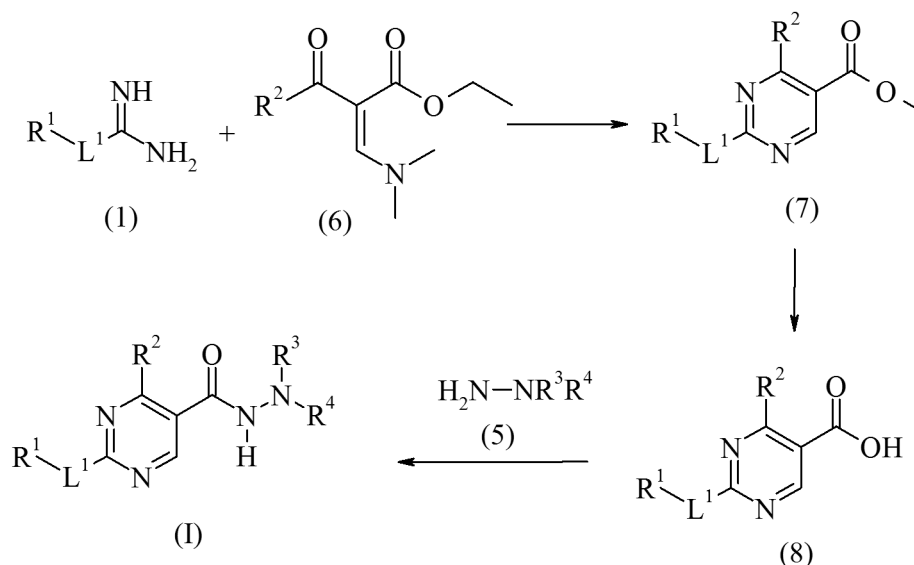
R² = hidrógeno, y

L¹ es un enlace

- 5 La reacción de la primera etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 100°C, en un disolvente inerte, tal como DMF. La reacción de la segunda etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de una base inorgánica, tal como LiOH, KOH o NaOH, en un disolvente, tal como THF, MeOH, agua o una mezcla de los mismos. La reacción de la tercera etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, de aproximadamente la temperatura ambiente a 100°C, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HCTU, HOTT, PyBrOP, DMTMM, o HATU con HOAt, y una base, tal como DIPEA o Et₃N, en un disolvente inerte, tal como DMF. La reacción de la tercera etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, aproximadamente a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (4) con cloruro de oxalilo, y después añadiendo el compuesto de fórmula (5) y una base tal como DIPEA, Et₃N, K₂CO₃ o Na₂CO₃, en un disolvente inerte, tal como DCM o DMF.

20 Un compuesto de fórmula (I), en la que R² es alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido una o más veces con halo, L¹ es un enlace y R¹, R³ y R⁴ son como se han definido en este documento, también puede prepararse, como se muestra en el Esquema II a continuación, (i) haciendo reaccionar un compuesto de amidina correspondiente de fórmula (1), con un reactivo de fórmula (6) para proporcionar un compuesto de fórmula (7), (ii) hidrolizando el compuesto de fórmula (7) para proporcionar un compuesto de fórmula (8), y (iii) acoplando el compuesto de fórmula (8) con un compuesto correspondiente de fórmula (5).

Esquema II



R^2 = alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido una o más veces con halo, y

L^1 es un enlace

- 5 La reacción de la primera etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 100°C, en presencia de metal sodio, en un disolvente, tal como EtOH. La reacción de la segunda etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de una base inorgánica, tal como LiOH, KOH o NaOH, en un disolvente, tal como THF, MeOH, agua o una mezcla de los mismos. La reacción de la tercera etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, de aproximadamente la
- 10 temperatura ambiente a 100°C, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HCTU, HOTT, PyBrOP, DMTMM, o HATU con HOAt, y una base, tal como DIPEA o Et₃N, en un disolvente inerte, tal como DMF. La reacción de la tercera etapa puede realizarse convenientemente, por ejemplo, aproximadamente a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (8) con cloruro de oxalilo, y después añadiendo el compuesto de fórmula (5) y una base tal como DIPEA, Et₃N, K₂CO₃ o
- 15 Na₂CO₃, en un disolvente inerte, tal como DCM o DMF.

Los compuestos de la invención se pueden preparar también mediante la interconversión de otros compuestos de la invención.

- Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será obvio para los especialistas en la
- 20 técnica que ciertos compuestos de la invención pueden mostrar también isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, de los compuestos de la Fórmula (I) descritos anteriormente en este documento. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan de forma separada a partir de los
- 25 isómeros apropiados de sus compuestos intermedios.

Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación y su actividad biológica serán más evidentes a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan solamente como una ilustración y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

- 30 Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electronebulización positiva, masa de barrido m/z de 100 a 1000.

- Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H (¹H RMN) a 300 MHz se registran a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) con una sonda de 5 mm ASW. En la ¹H RMN, los valores de los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como
- 35 patrón interno.

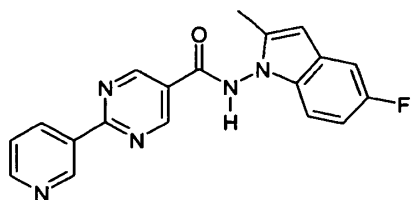
Como se usan en los ejemplos y preparaciones que se muestran a continuación, así como en el resto de la solicitud, los términos usados tendrán los significados indicados: "kg" = kilogramos, "g" = gramos, "mg" = miligramos, "μg" = microgramos, "mol" = moles, "mmol" = milimoles, "M" = molar, "mM" = milimolar, "μM" = micromolar, "nM" = nanomolar, "l" = litros, "ml" = mililitros, "μl" = microlitros, "°C" = grados centígrados, "pF" o "p.f." = punto de fusión, "pe"

o "p.e." = punto de ebullición, "mm de Hg" = presión en milímetros de mercurio, "cm" = centímetros, "nm" = nanómetros, "abs." = absoluto, "conc." = concentrado, "c" = concentración en g/ml, "ta" = temperatura ambiente, "TLC" = cromatografía de capa fina, "HPLC" = cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." = por vía intraperitoneal, "i.v." = por vía intravenosa, "s" = singlete, "d" = doblete; "t" = triplete; "c" = cuadruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" = cromatografía líquida, "MS" = espectroscopía de masas, "ESI/MS" = ionización por electrospray/espectroscopía de masas, "T_R" = tiempo de retención, "M" = ión molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = Ensayo de Proximidad por Centelleo, "EtOAc" = acetato de etilo, "PBS" = Solución Salina Tamponada con Fosfato, "IUPAC" = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, "MHz" = megahertzios, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "min" = minuto(s), "N₂" = gas nitrógeno, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter etílico, "TFA" = ácido trifluoroacético, "~" = aproximadamente, "MgSO₄" = sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" = sulfato sódico, "NaHCO₃" = bicarbonato sódico, "Na₂CO₃" = carbonato sódico, "MCPBA" = ácido 3-cloroperoxisulfónico, "NMP" = N-metilpirrolidona, "PS-DCC" = diciclohexilcarbodiimida soportada con polímero, "LiOH" = hidróxido de litio, "PS-trisamina" = trisamina soportada con polímero, "PGH₂" = prostaglandina H₂, "PGD₂" = prostaglandina D₂; "PGE₂" = prostaglandina E₂, "hPGDS" = PGD₂ sintasa hematopoyética, "GSH" = glutatión (reducido), "EIA" = inmunoensayo enzimático, "KH₂PO₄" = fosfato potásico, monobásico, "K₂HPO₄" = fosfato potásico, dibásico, "FeCl₂" = cloruro de hierro, "MOX" = metoxilamina; "EtOH" = etanol, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "Ag₂O" = óxido de plata (I), "HATU" = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "HOAt" = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, "DIPEA" = N,N-diisopropiletilamina, "HOTT" = hexafluorofosfato de S-(1-óxido-2-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilthiuronio, "HCTU" = hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)uronio, "PyBrOP" = hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidinofosfonio, "LiAlH₄" = hidruro de litio y aluminio, "PyAOP" = hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio, "TBTU" = tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "NaHMDS" = bis(trimetilsilil)amida sódica, "NMP" = N-metil-2-pirrolidiona, "HOSA" = ácido hidroxilamina-O-sulfónico, "DMTMM" = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, "TMSN₃" = trimetilsilil azida, "TBAF" = fluoruro de tetrabutilamonio, "TFAA" = anhídrido trifluoroacético.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

(5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Una disolución de *tert*-butóxido potásico (1,84 g, 16,43 mmol) y 5-fluoro-2-metilindol (1,21 g, 8,09 mmol) en DMF (20 ml) se agita en una atmósfera de N₂ a ta durante 60 min. Se añade una disolución de monocloroamina en éter (65 ml, 9,75 mmol) mediante un embudo de adición durante 10 min. La mezcla resultante se agita a 23°C durante 2 horas y después se concentra al vacío. El residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en heptano para producir 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (290 mg, 22%) en forma de un sólido. MS: 165 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,92 (dt, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,23 (s a, 2 H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purga con N₂. El matraz se carga secuencialmente con 3,3-dimetoxipropionato de metilo (5,22 g, 35,3 mmol), 1,2-dimetoxietano anhidro (25 ml), formiato de metilo anhidro (5 ml) e hidruro sódico al 60% (1,70 g, 42,5 mmol), y la mezcla se calienta a 40 - 50°C hasta que se detiene el desprendimiento de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo/agua y se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente durante una noche con agitación.

Se añade éter anhidro (25 ml) y la suspensión resultante se filtra en una atmósfera de N₂, se lava con éter anhidro (10 ml) y se seca al vacío durante 2 horas para producir la sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (3,51 g, 50%) en forma de un polvo. ¹H RMN (CD₃OD): δ 3,33 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). (Véase: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722).

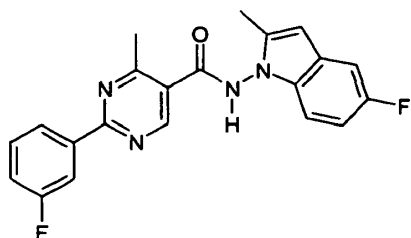
Etapa 3: A una disolución de hidrocloreto de nicotinamida (1 g, 6,35 mmol) en DMF anhidra (12 ml) se le añade la sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (1,46 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 3 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (48 ml). El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir éster metílico del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,7 g, 51%). MS: 216 (M+H).

Etapa 4: Una disolución de éster metílico del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,73 g, 3,32 mmol) y LiOH acuoso 1 M (3,32 ml) en MeOH (5 ml) se agita a ta durante una noche. El MeOH se retira al vacío y la disolución acuosa se trata con HCl acuoso 3 N para ajustar el valor del pH a ~2-3. El sólido se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,2 g, 30%) en forma de un sólido. MS: 202 (M+H).

Etapa 5: Una disolución de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (506 mg, 2,13 mmol), HCTU (970 mg, 2,34 mmol) y DIPEA (1 ml, 5,72 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (311 mg, 1,89 mmol). La mezcla resultante se agita a 75°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 45% en heptano para producir (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (300 mg, 46%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,02 (s, 1H), 9,60 (d, 1H), 9,49 (s, 2H), 8,82-8,76 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,94 (dt, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 2

(5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,



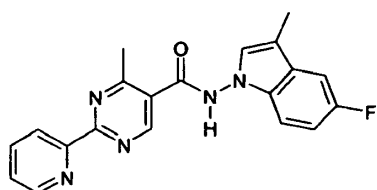
Etapa 1: Se añade Na⁰ (0,66 g, 28,6 mmol) a EtOH anhidro (100 ml) y la mezcla se agita a ta durante 15 min. Se añade hidrocloreto de 3-fluorobenzamida (4,87 g, 27,8 mmol) y la disolución se agita durante 15 min. Se añade éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (5,3 g, 28,6 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 1 hora. La reacción se enfría a ta y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (300 ml), se lava con salmuera (2 x 100 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para producir éster etílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (6,8 g, 99%). MS: 261 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,21 (s, 1H).

Etapa 2: Una disolución de éster etílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (6,7 g, 27,2 mmol) y NaOH (2,1 g, 54,4 mmol) en una disolución 1:1:1 de THF, MeOH y agua (300 ml) se calienta a reflujo durante 45 min. El THF/MeOH se evapora y la disolución acuosa se trata con HCl 3 N para ajustar el pH entre 2 y 3. El sólido se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (5,4 g, 91%) en forma de un sólido. MS: 233 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,85 (s, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

Etapa 3: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (340 mg, 1,46 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, etapas 3 y 4), HOAt (248 mg, 1,82 mmol) y HATU (645 mg, 1,70 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 20 min. Se añaden 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (237 mg, 1,44 mmol) y DIPEA (380 µl, 2,18 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en heptano para producir (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico (300 mg, 55%) en forma de un sólido. MS: 379 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,14 (s, 1H), 8,38-8,20 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 3

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Una suspensión de NaH (2,01 g, 50,3 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (45 ml) a 0°C se trata con 5-fluoro-3-metil-1H-indol (500 mg, 3,55 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 1 h. Se añade en porciones NH₂OSO₃H (1,9 g, 16,75 mmol) y después la mezcla se calienta a ta y se agita durante 2 h. La mezcla se inactiva con MeOH, se diluye con agua, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para producir 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina. MS: 165 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,22 (s, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,36 (m, 1H).

Etapa 2: Se añade Na⁰ (31,7 mmol) a EtOH anhidro (100 ml) y la mezcla se agita a ta durante 15 min. Se añade hidrocloreuro de piridina-2-carboxamida (31,7 mmol) y la disolución se agita durante 15 min. Se añade éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (31,7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 1 h. La reacción se enfría a ta y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (200 ml), se lava con salmuera (2 x 100 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para producir éster etílico del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (6,77 g, 88%). MS: 261 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (t, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,44 (q, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).

Etapa 3: Una disolución de éster etílico del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (26,7 mmol) y LiOH (53,4 mmol) en una disolución 1:1:1 de THF, MeOH y agua (200 ml) se agita a ta durante una noche. El THF/MeOH se evapora y la disolución acuosa se trata con HCl acuoso al 10% para ajustar el pH entre 1,5 y 2,5. El sólido se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (5,50 g, 96%) en forma de un sólido. MS: 233 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 2,93 (s, 3H), 7,59 (m, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,28 (s, 1H).

Etapa 4, Método A:

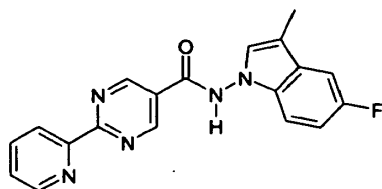
Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (335 mg, 1,56 mmol), HOTT (638 mg, 1,72 mmol) y DIPEA (700 µl, 4,01 mmol) en DMF (6 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 20 min. Se añade 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (241 mg, 1,47 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60% en heptano para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (193 mg, 36%) en forma de un sólido. MS: 362 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,41 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4, Método B:

Se trata 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (10,6 mmol) con ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (2,75 g, 12,8 mmol) en DMF (75 ml) y la mezcla se agita a ta durante 10 min. Después, la mezcla se trata con cloruro de 2,4-dimetoxi-6-(4-metilmorfolin-4-il)-[1,3,5]triazina (3,82 g, 13,85 mmol) y se agita a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se diluye con Et₂O (50 ml) y NaHCO₃ al 10% (50 ml) y la mezcla se agita a ta durante 20 min. El sólido resultante se filtra, se lava y se seca para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (3,2 g, 83%). El sólido se cristaliza con MeOH:agua (4:1) para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico en forma de un cristal. MS: 362 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,27 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,25 (s, 1H). Cl₅₀ = 7 nM.

Ejemplo 4

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo hidrocloreuro de nicotinamida por hidrocloreuro de piridina-2-carboxamida, se prepara éster metílico del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico.

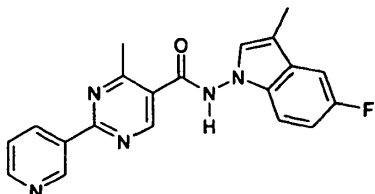
Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 2, etapa 1, pero sustituyendo éster metílico del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico por éster metílico del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico, se prepara ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico.

Etapa 3: Una disolución de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (209 mg, 0,88 mmol), HOTT (435 mg, 1,17 mmol) y DIPEA (400 µl, 2,29 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 20 min. Se añade 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (125 mg, 0,76 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La

mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70% en heptano para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (180 mg, 68%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,12 (s, 1H), 9,47 (s, 2H), 8,82 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,05 (td, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (td, 1H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 5

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



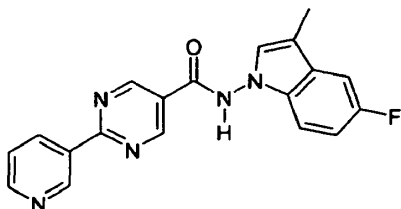
10 Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 2, etapa 1, pero sustituyendo hidrocloreto de 3-fluorobenzamida por hidrocloreto de nicotinamida, se prepara éster etílico del ácido 2-piridin-3-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico.

15 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 2, etapa 1, pero sustituyendo éster etílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico por éster etílico del ácido 2-piridin-3-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, se prepara ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico.

20 Etapa 3: Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (502 mg, 2,33 mmol), HCTU (1,054 g, 2,55 mmol) y DIPEA (1,10 ml, 6,30 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (341 mg, 2,08 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura en éter (4 veces) para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (160 mg, 21%) en forma de un sólido. MS: 362 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,86 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,79-8,78 (m, 1H), 8,74 (td, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,06 (td, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 6

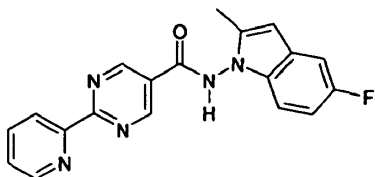
(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



30 Una disolución de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (664 mg, 2,79 mmol), HCTU (1,27 g, 3,07 mmol) y DIPEA (1,4 ml, 8,02 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (491 mg, 2,55 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura en éter (3 veces) y metanol para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (375 mg, 42%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,10 (s, 1H), 9,61-9,60 (m, 1H), 9,45 (s, 2H), 8,81-8,80 (m, 1H), 8,77 (dt, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,03 (td, 1H), 2,27 (s, 3H). Cl₅₀ = 10 nM.

Ejemplo 7

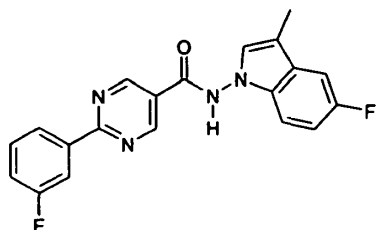
(5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Una disolución de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (485 mg, 2,04 mmol), HCTU (909 mg, 2,2 mmol) y DIPEA (1 ml, 5,72 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (299 mg, 1,82 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70% en heptano para producir (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (112 mg, 18%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,03 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,83 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,05 (dt, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,94 (dt, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

10 Ejemplo 8

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



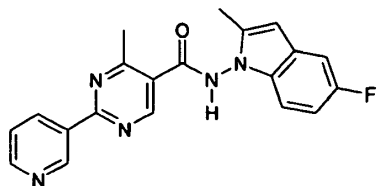
Etapa 1: A una disolución de hidrocloreto de 3-fluoro-benzamidina (4 g, 22,6 mmol) en DMF anhidra (35 ml) se le añade 3,3-dimetoxi-2-carbometoxiprop-1-en-1-óxido sódico (4,99 g, 25,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 3 h y después se enfría a ta. Se añade agua (150 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1,76 g, 34%). MS: 233 (M+H).

Etapa 2: A una disolución de éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1,76 g, 7,58 mmol) en MeOH anhidro (35 ml) se le añade LiOH (0,38 g, 15,9 mmol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se reparte entre EtOAc y HCl acuoso 3 N (7,6 ml). La mezcla se extrae con EtOAc y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1,62 g, 98%) en forma de un sólido. MS: 219 (M+H).

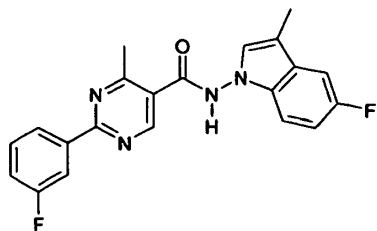
Etapa 3: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (372 mg, 1,7 mmol), HCTU (757 mg, 1,83 mmol) y DIPEA (780 µl, 4,47 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (250 mg, 1,52 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura en éter para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (332 mg, 60%) en forma de un sólido. MS: 365 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,08 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,20 (dt, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,03 (dt, 1H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 9

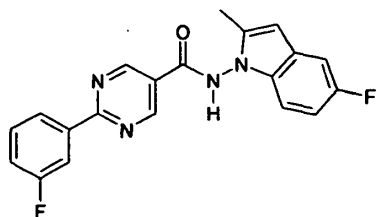
(5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



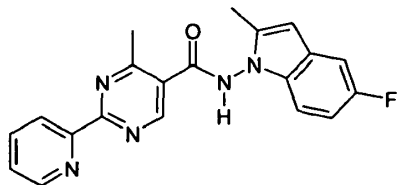
Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (504 mg, 2,34 mmol), HCTU (1,06 g, 2,55 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,30 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (346 mg, 2,11 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70% en heptano para producir (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (82 mg, -11%) en forma de un sólido. MS: 362 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,80 (s, 1H), 9,59 (d, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,97 (dt, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 10**(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico**

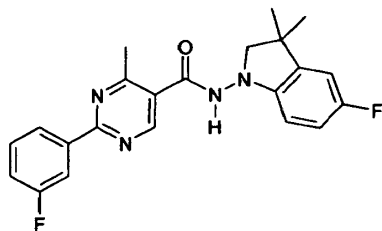
5 Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (645 mg, 2,78 mmol), HCTU (1,25 g, 3,02 mmol) y DIPEA (1,35 ml, 7,73 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (380 mg, 2,31 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura en éter para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (533 mg, 61%) en forma de un sólido. MS: 379 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,84 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,05 (dt, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). Cl₅₀ = 6 nM.

Ejemplo 11**(5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

15 Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (389 mg, 1,78 mmol), HOAt (290 mg, 2,13 mmol) y HATU (811 mg, 2,13 mmol) en DMF (20 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 20 min. Se añade 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (290 mg, 1,77 mmol) y DIPEA (450 μl, 2,58 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 25% en heptano para producir (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (300 mg, 47%) en forma de un sólido. MS: 365 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35-8,22 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,19-6,86 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 12**(5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

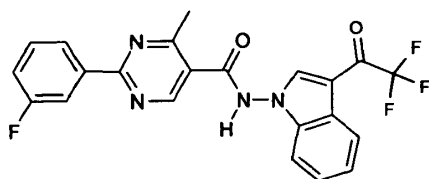
30 Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (810 mg, 3,76 mmol), PyBrOP (1,76 g, 3,78 mmol) y DIPEA (1,9 ml, 10,89 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-2-metil-indol-1-ilamina (560 mg, 3,41 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3% en DCM para producir (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (174 mg, 14%) en forma de un sólido. MS: 362 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,82 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,03 (dt, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,98 (dt, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Cl₅₀ = 8 nM.

Ejemplo 13**(5-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Etapa 1: Se añade nitrito de isoamilo (3,4 ml, 25,42 mmol) a una disolución de 5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol (3,75 g, 22,69 mmol) en DCM. La mezcla se calienta a reflujo durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre DCM y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 5-fluoro-3,3-dimetil-1-nitroso-2,3-dihidro-1H-indol (4,23 g, 96%) en forma de un sólido. MS: 195 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 7,77 (dd, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

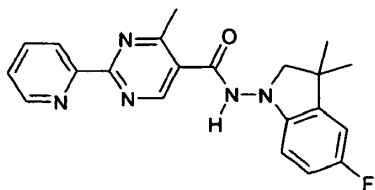
10 Etapa 2: A una disolución de 5-fluoro-3,3-dimetil-1-nitroso-2,3-dihidro-1H-indol (4,03 g, 20,75 mmol) en THF (70 ml) a 0°C se le añade gota a gota una disolución de LiAlH₄ (40 ml, 40 mmol) en THF. La mezcla se deja calentar a ta y se agita durante una noche. La mezcla se inactiva con una disolución saturada acuosa de Sal de Rochelle. La mezcla resultante se agita hasta que se obtiene una suspensión. La fase orgánica se separa, se lava con HCl acuoso al 10%, NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en heptano para producir 5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina (3,51 g, 94%) en forma de un aceite. MS: 181 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 6,85-6,78 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 3,44 (s a, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

20 Etapa 3: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (348 mg, 1,5 mmol), HOTT (618 mg, 1,66 mmol) y DIPEA (700 µl, 4,01 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina (239 mg, 1,33 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15% en heptano para producir (5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (416 mg, 80%) en forma de un sólido. MS: 395 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,43 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

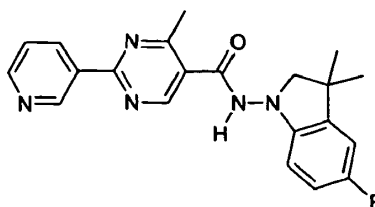
Ejemplo 14**[3-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

30 Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 1, pero sustituyendo 5-fluoro-2-metilindol por 3-(2,2,2-trifluoro-acetil)indol, se prepara 1-(1-amino-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.

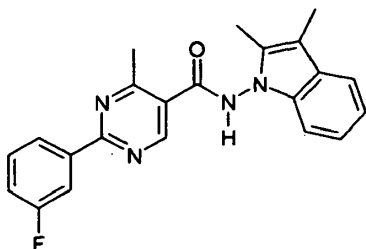
35 Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (360 mg, 1,55 mmol), HOTT (628 mg, 1,69 mmol) y DIPEA (740 µl, 4,24 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 1-(1-amino-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (322 mg, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de fase inversa HPLC eluyendo con una fase móvil de TFA al 0,1%/agua a MeCN al 100% en aumento durante 30 min para producir [3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (71 mg, 11%) en forma de un sólido. MS: 443 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 15**(5-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (685 mg, 3,18 mmol), HOTT (1,29 g, 3,48 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 9,16 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina (542 mg, 3,01 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en DCM para producir (5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (585 mg, 52%) en forma de un sólido. MS: 378 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,46 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,00 (dt, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,92 (dt, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 16**(5-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico**

Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (706 mg, 3,28 mmol), HOTT (1,34 g, 3,6 mmol) y DIPEA (1,65 ml, 9,45 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina (560 mg, 3,11 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35% en heptano para producir (5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (617 mg, 53%) en forma de un sólido. MS: 378 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,44 (s, 1H), 9,55-9,54 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 17**(2,3-Dimetil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

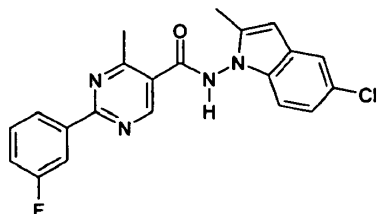
Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 1, pero sustituyendo 5-fluoro-2-metilindol por 2,3-dimetilindol, se prepara 2,3-dimetil-indol-1-ilamina en forma de un sólido. MS: 161 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,45 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1 H), 4,40 (s a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (764 mg, 3,29 mmol), HOTT (1,33 g, 3,58 mmol) y DIPEA (1,65 ml, 9,45 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 2,3-dimetil-indol-1-ilamina (497 mg, 3,1 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en heptano para producir (2,3-dimetil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (568 mg, 49%) en forma de un sólido. MS: 375 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,68 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

5 Ejemplo 18

(5-Cloro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

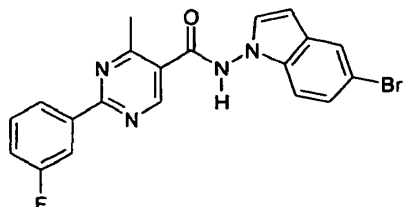


Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 1, pero sustituyendo 5-fluoro-2-metilindol por 5-cloro-2-metilindol, se prepara 5-cloro-2-metil-indol-1-ilamina en forma de un sólido. MS: 181 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,46-7,43 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,10 (s, 1 H), 4,44 (s a, 2H), 2,44-2,43 (m, 3H).

Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (379 mg, 1,63 mmol), HOTT (662 mg, 1,78 mmol) y DIPEA (800 µl, 4,58 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-cloro-2-metil-indol-1-ilamina (274 mg, 1,52 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante una noche. La mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura en éter para producir (5-cloro-2-metil-indol-1-il)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (93 mg, 16%) en forma de un sólido. MS: 395 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,83 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

20 Ejemplo 19

(5-Bromo-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

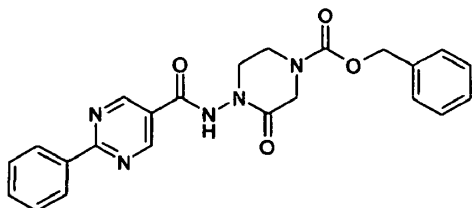


Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 1, pero sustituyendo 5-fluoro-2-metilindol por 5-bromoindol, se prepara 5-bromoindol-1-ilamina en forma de un sólido. MS: 211 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,70 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,32-6,31 (m, 1 H), 4,73 (s a, 2H).

Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (596 mg, 2,57 mmol), PyAOP (2,63 mmol) y DIPEA (830 µl, 4,75 mmol) en DCM (20 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añade 5-bromoindol-1-ilamina (500 mg, 2,37 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en DCM para producir (5-bromo-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (246 mg, 24%) en forma de un sólido. MS: 425 (M) & 427 (M+2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,02 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,20-8,1 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H).

35

40

Ejemplo 20**Éster bencilico del ácido 3-oxo-4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazina-1-carboxílico**

5 Etapa 1: Siguiendo los procedimientos descritos en M. A. Brook, T. H. Chan *Synthesis* 1983, (3), 201-204, se prepara éster etílico del ácido benciloxicarbonilamino-acético (95%). MS: 238 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,41 (m, 5H), 5,20-5,37 (s a, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (d a, J = 5,3 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

10 Etapa 2: Siguiendo los procedimientos descritos en P. Shenbagamurthi, H. A. Smith, J. M. Becker, F. Naidler *J. Med Chem.* 1986, 29 (5), 802-809; R. K. Olsen *J. Org. Chem.* 1970, 35 (6), 1912-1915, se prepara éster etílico del ácido (alil-benciloxicarbonil-amino)-acético en forma de un líquido (92%): MS: 278 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,41 (m, 5H), 5,70-5,88 (m, 1H), 5,06-5,25 (m, 4H), 4,02-4,23 (m, 2H), 3,81-4,02 (m, 4H), 1,10-1,30 (m, 3H).

15 Etapa 3: A una disolución a 0° C de AD-mix-β (2,54 g) en una mezcla de t-butanol (10 ml) y agua (12 ml) se le añade una disolución de éster etílico del ácido (alil-benciloxicarbonil-amino)-acético (0,52 g, 1,91 mmol) en t-butanol (2,00 ml). La mezcla de reacción se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h y se agita a ta durante 20 h. El exceso de oxidante se inactiva mediante la adición de Na₂SO₃ (2,58 g, 20,44 mmol) y la mezcla se agita vigorosamente durante 4 h. La mezcla se extrae con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lava con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml). La disolución orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución de 1:1:1 de EtOAc:DCM :heptano a 50:50 de DCM:EtOAc) para producir éster etílico del ácido [benciloxicarbonil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-acético en forma de un aceite (0,276 g, 46%). MS: 312 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,40 (m, 5H), 5,05-5,18 (m, 2H), 3,95-4,25 (m, 4H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,20-3,80 (m, 11H), 1,11-1,35 (m, 3H). (Véase H. Takahata, H. Ouchi, M. Ichinose, H. Nemoto *Org. Lett.* 2002, 4 (20), 3459-3462 y el material suplementario; J. Gonzalez, C. Aurigemma, L. Truesdale *Org. Synth.* 2002, 79, 93-102).

25 Etapa 4: A una disolución de éster etílico del ácido [benciloxicarbonil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-acético (1,98 g, 6,37 mmol) en DCM (30 ml) se le añade sílice impregnada con NaIO₄ (13,04 g). La suspensión se agita rápidamente durante 4,5 h y después se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado con porosidad gruesa. El filtrado se concentra para producir éster etílico del ácido [benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-acético (1,65 g, 92%). MS: 280 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,60-9,68 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 5H), 5,10-5,19 (m, 2H), 4,00-4,22 (m, 6H), 1,18-1,30 (m, 3H). (see Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing *J. Org. Chem.* 1997, 62 (8), 2622-2624).

30 Etapa 5: Se añade N-aminoftalimida (0,55 g, 3,4 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-acético (0,72, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla se calienta a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría a ta y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra. El residuo se disuelve de nuevo en CHCl₃ (30 ml) y se filtra de nuevo a través de tierra de diatomeas. Este filtrado se concentra para producir éster etílico del ácido (benciloxicarbonil-{2-[(E)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilimino]etil}-amino)-acético (~100%). MS: 424 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77-8,88 (n, 1H), 7,80-7,93 (m, 2H), 7,67-7,80 (m, 2H), 7,23-7,40 (m, 5H), 5,09-5,21 (m, 2H), 4,25-4,45 (m, 2H), 3,97-4,25 (m, 4H), 1,12-1,32 (m, 3H).

40 Etapa 6: Una disolución de éster etílico del ácido (benciloxicarbonil-{2-[(E)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilimino]etil}-amino)-acético (7,7 mmol) en CH₃CN (65 ml) se trata con cianoborohidruro sódico (1,92 g, 30,5 mmol) y se añade ácido acético (6,8 ml, 118,8 mmol) con agitación en una atmósfera de N₂. Después de 5,5 h, la disolución de reacción se diluye con EtOAc (150 ml) y se lava con KHCO₃ acuoso saturado (3 x 50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución de 75:25 a 50:50 de heptano:acetato de etilo) para producir éster etílico del ácido {benciloxicarbonil-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilamino)-etil]-amino}-acético en forma de un aceite (2,66 g, 81%). MS: 426 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,91 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 5H), 5,04-5,21 (m, 2H), 4,87-5,04 (m, 1H), 4,04-4,23 (m, 4H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,18-3,38 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 3H).

50 Etapa 7: Una disolución de éster etílico del ácido {benciloxicarbonil-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilamino)-etil]-amino}-acético (0,22 g, 0,52 mmol) en éter difenílico (3 ml) se calienta a reflujo durante 2 h. El éter difenílico se retira por destilación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de 2:1:1 a 1:1:1 de heptano:DCM:EtOAc) para producir éster bencilico del ácido 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido (0,126 g, 64%). MS: 380 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,95 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,24-7,42 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 3,65-3,87 (m, 2H).

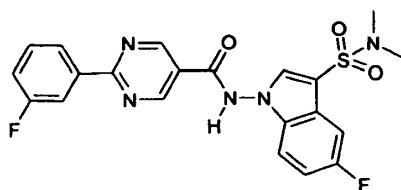
Etapa 8: A una disolución de hidrocloreto de benzamidina hidrato (2 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añade sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (0,46 g, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 1 hora. La reacción se enfría a ta y se añade agua (15 ml). Después de la adición de agua, se observa la inmediata precipitación del producto. Los sólidos se recogen por filtración, se lavan con agua (2,5 ml) y se secan al vacío para producir éster metílico del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,32 g, 74%). (Véase: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722).

Etapa 9: Una disolución de éster metílico del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (3,15 g) y LiOH (0,71 g) en una mezcla de MeOH, THF y agua (1:1:1 en volumen, 120 ml) se agita a ta durante una noche. El MeOH y el THF se retiran por evaporación para dar una disolución acuosa. La disolución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 5% para ajustar el pH entre 2,5 y 3, El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir 2,94 g (~100%) de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 201 (M+H).

Etapa 10: Una disolución de éster bencílico del ácido 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (53 mg, 0,14 mmol) en MeOH (10 ml) se trata con hidrazina anhidra (0,3 ml, 9,56 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentra. El residuo se disuelve en una mezcla de DMF (2 ml) y DCM (2 ml) y se trata con cloruro de 2-fenil-pirimidina-5-carbonilo (32 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agita en una atmósfera de N₂ durante 16 h y después se diluye con EtOAc (35 ml). La mezcla se lava sucesivamente con KHCO₃ acuoso saturado (15 ml), agua (2 x 15 ml) y NaCl acuoso saturado (15 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de 80:20 a 0:100 de heptano:EtOAc) para producir éster bencílico del ácido 3-oxo-4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazina-1-carboxílico en forma de un aceite (111 mg, 18%). MS: 432 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,70-10,10 (a, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,46 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,44-7,60 (m, 3H), 7,25-7,40 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,69-3,81 (s a, 2H). Cl₅₀ = 103,5 nM.

Ejemplo 21

(3-Dimetilsulfamoil-5-fluoro-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Una disolución de 5-fluoroindol (5,4 g) y cloruro de tolueno-4-sulfonilo (9,12 g) en tolueno (300 ml) se trata con una disolución enfriada de gránulos de hidróxido sódico (23,2 g) en agua (200 ml) seguido del catalizador de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (400 mg). La mezcla se agita a ta durante 24 h. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío para producir 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (10,7 g, 78%). MS: 290 (M+H)

Etapa 2: Una disolución de 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)indol (5,2 g) en CH₃CN seco (80 ml) se enfría en un baño de hielo y se trata gota a gota con ácido clorosulfónico (12 ml). La mezcla de reacción se deja calentar a ta y se agita durante 24 h. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre hielo/agua (300 ml). El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua para producir 5-fluoro-3-clorosulfonil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (6,8 g, 98%) en forma de un sólido. MS: 386 (M-H).

Etapa 3: Una disolución de 5-fluoro-3-clorosulfonil-1-(tolueno-4-sulfonil)indol (2,52 g) en DCM (75 ml) se añade a una disolución acuosa de dimetilamina (al 40%, 20 ml) en agua (50 ml) y se agita a ta durante 20 h. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir dimetilamida del ácido 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indolo-3-sulfónico (2,55 g, 99%) en forma de un sólido. MS: 397 (M+H).

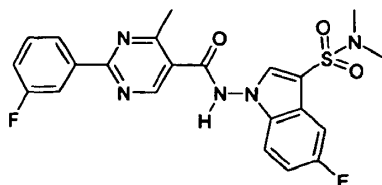
Etapa 4: Una mezcla de dimetilamida del ácido 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)indolo-3-sulfónico (2,55 g) en MeOH (100 ml) y KOH (5 N 15 ml) se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se diluye con agua (50 ml) y se acidifica a un valor de pH de ~3 con HCl acuoso 10 N. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir dimetilamida del ácido 5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico (1,35 g, 87%) en forma de un sólido. MS: 241 (M-H).

Etapa 5: Una disolución de dimetilamida del ácido 5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico (1,24 g) en DMF seca (50 ml) se enfría a 0°C y se trata en porciones con una dispersión al 60% en aceite de MaH (3,07 g). La mezcla se agita a 0°C durante 30 min. Se añade en porciones ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,9 g) y la mezcla se calienta a ta y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con éter. El sólido se recoge por filtración para producir dimetilamida del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico (0,53 g, 41%). MS: 258 (M+H).

Etapa 6: Una suspensión de ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (76 mg) en DCM seco (25 ml)/DMF seca (2 gotas) se trata con cloruro de oxalilo (0,15 ml) y se agita a ta durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en tolueno (15 ml) y después se concentra al vacío. El residuo se seca en una bomba de alto vacío y después se disuelve en EtOAc (7 ml). La disolución se añade a una mezcla de dimetilamida del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico (100 mg) y Na₂CO₃ (106 mg) en EtOAc (5 ml)/agua (5 ml). La mezcla se agita a ta durante 24 h. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50% en heptano para producir (3-dimetilsulfamoil-5-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 62%) en forma de un sólido. MS: 458 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,67 (s, 6H), 7,20-7,3 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,57-7,6 (dd, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,38-8,4 (d, 2H), 9,45 (s, 2H), 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 22

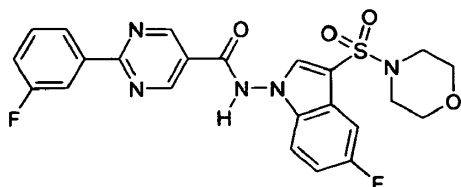
(3-Dimetilsulfamoil-5-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico



Una disolución de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (116 mg) y HATU (190 mg) en DMF seca se trata con DIPEA (0,09 ml) y se agita a ta durante 40 min. Se añade dimetilamida del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico (192 mg) y la mezcla se agita a ta durante 24 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en heptano para producir (3-dimetilsulfamoil-5-fluoroindol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (85 mg, 40%) en forma de un sólido. MS: 472 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,68 (s, 6H), 2,79 (s, 3H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,57-7,80 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo 23

[5-Fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico



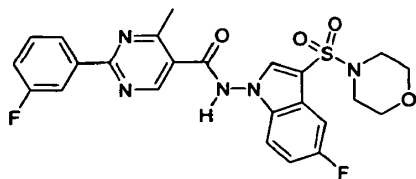
Etapa 1: Una disolución de 5-fluoro-3-clorosulfonil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (1 g) en DCM se añade a una disolución de morfolina (2,26 ml) en agua (50 ml) y se agita a ta durante 5 h. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (1,3 g, ~100%). MS: 439 (M+H).

Etapa 2: Una disolución de 5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (1,3 g) en MeOH (50 ml)/KOH 5 N (3 ml) se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se diluye con agua (30 ml) y se acidifica con HCl acuoso 10 N a un valor de pH de ~4. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol (0,8 g, 95%) en forma de un sólido. MS: 285 (M+H).

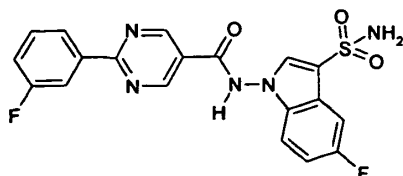
Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 21, etapa 5, pero sustituyendo dimetilamida del ácido 5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico por 5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol, y purificando el producto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%, se prepara 1-amino-5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol (16%) en forma de un sólido. MS: 300 (M+H).

Etapa 4: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 21, etapa 6, pero sustituyendo dimetilamida del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico por 1-amino-5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol, se prepara [5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (27%) en forma de un sólido. MS: 500 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,95 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,57-7,60 (dd, 1H), 7,62-7,72 (c, 1H), 7,75-7,80 (c, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,35-8,40 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,45 (s, 2H), 12,6 (s, 1H).

45

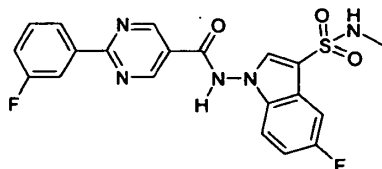
Ejemplo 24**[5-Fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico**

5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 22, pero sustituyendo dimetilamida del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-sulfónico por 1-amino-5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol, se prepara [5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (48%) en forma de un sólido. MS: 512 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,80 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,15-8,20 (d, 1H), 8,30-8,35 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

10 Ejemplo 25**[5-Fluoro-3-sulfamoilindol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico**

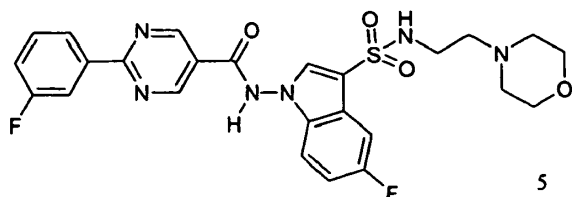
15 Etapa 1: Una disolución de (5-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (0,35 g) en CH₃CN seco (20 ml) se trata con ácido clorosulfónico (0,5 ml) y se agita a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua (150 ml) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo (0,43 g, 95%). MS: 449 (M+H).

20 Etapa 2: Una disolución de cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo (0,14 g) en DCM (20 ml) se trata con una disolución acuosa de amoniaco (28%-5 ml) en agua (15 ml) y se agita a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se acidifica con HCl acuoso 10 N a un valor de pH de ~3 y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50% en heptano para producir [5-fluoro-3-sulfamoilindol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (10 mg, 8%) en forma de un sólido. MS: 430 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,20-7,30 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,19-8,22 (d, 1H), 8,33-8,37 (d, 1H), 9,44 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

25 Ejemplo 26**[5-Fluoro-3-metilsulfamoilindol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico**

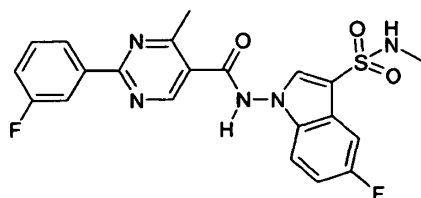
30 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 25, pero sustituyendo la disolución acuosa de amoniaco por metilamina acuosa al 40%, se prepara [5-fluoro-3-metilsulfamoilindol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (60%) en forma de un sólido. MS: 444 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,45 (d, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 3H), 8,19-8,22 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,34-8,37 (d, 1H), 9,44 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

35

Ejemplo 27**[5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico**

5

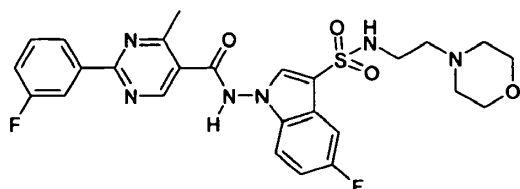
5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 25, pero sustituyendo la disolución acuosa de amoniaco por una disolución acuosa de 2-(morfolin-4-il)etilamina, se prepara [5-fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (35%). MS: 543 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,20-2,38 (m, 6H), 2,89-2,95 (c, 2H), 3,40-3,50 (s, 4H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 3H), 8,19-8,22 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,34-8,37 (d, 1H), 9,44 (s, 2H), 12,40-12,60 (s, 1H).

Ejemplo 28**10 [5-Fluoro-3-metilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico**

15 Etapa 1: Una disolución de (5-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (1 g, 2,75 mmol) en CH₃CN seco se enfría a 0°C, se trata gota a gota con ácido clorosulfónico (0,55 ml) y se agita durante 2 horas. El sólido precipitado se retira por filtración y se lava con éter para producir ácido 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfónico (1,06 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino. MS: 443 (MH-).

20 Etapa 2: A una suspensión de ácido 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfónico (1,06 g) en DCM (60 ml) a 0°C se le añade DMF seca (10 gotas). Se añade gota a gota cloruro de oxalilo (1,05 ml) y la mezcla se agita a 0°C durante 3 h. La mezcla se filtra y el sólido recogido se lava con éter para producir cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo (0,94 g). MS: 461 (M-H)

25 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 25, etapa 2, pero sustituyendo la disolución acuosa de amoniaco por metilamina acuosa al 40%, y sustituyendo cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo por cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo, se prepara [5-fluoro-3-metilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (40 mg, 35%) en forma de un sólido. MS: 456 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,45 (d, 3H), 2,80 (s, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 3H), 8,17-8,20 (d, 1H), 8,30-8,35 (d, 2H), 9,28 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

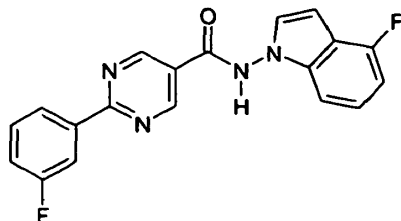
Ejemplo 29**30 [5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico**

35 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 25, etapa 2, pero sustituyendo la disolución acuosa de amoniaco por una disolución acuosa de 2-(morfolin-4-il)etilamina, y sustituyendo cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo por cloruro de 5-fluoro-1-[[2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carbonil]amino]-1H-indolo-3-sulfonilo, se prepara [5-fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (58%) MS: 557 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-

d_6): δ 2,20-2,30 (s, 4H), 2,30-2,40 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,89-2,95 (c, 2H), 3,40-3,50 (s, 4H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 3H), 8,17-8,20 (d, 1H), 8,32-8,35 (d, 2H), 9,28 (s, 2H), 12,25-12,30 (s, 1H).

Ejemplo 30

(4-Fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico



5

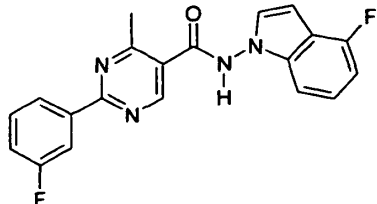
Etapa 1: El producto bruto de 1-amino-4-fluoroindol se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en J.Hymes et al., J.O.C., (2004), 69, 1368-1371. Después, el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 30% en heptano para producir 1-amino-4-fluoroindol (43%). MS: 151 (M+H).

10 Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,33 g), HATU (0,67 g) e hidroxiazabenzotriazol (0,26 g) en DMF seca (15 ml) se agita a ta durante 30 min en una atmósfera de N_2 . Se añade una disolución de 1-amino-4-fluoroindol (0,24 g) en DMF seca (5 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,39 ml). La mezcla se agita a 80°C durante 24 h, se enfría a ta y después se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 60%/heptano para producir (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico (0,24 g, 53%) en forma de un sólido. MS: 351 (M+H); 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,64 (d, 1H), 6,89-6,92 (c, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63-7,70 (c, 1H), 8,18-8,23 (d, 1H), 8,34-8,37 (d, 1H), 9,45 (s, 2H), 12,30 (s, 1H). Cl_{50} = 11 nM.

15

Ejemplo 31

(4-Fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico



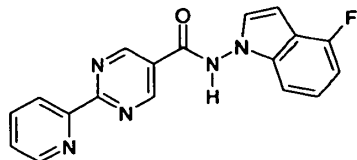
20

25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 30, etapa 2, pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico, se prepara (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (63%) en forma de un sólido. MS: 365 (M-H); 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,75 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,86-6,92 (q, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 8,13-8,16 (d, 1H), 8,28-8,31 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

25

Ejemplo 32

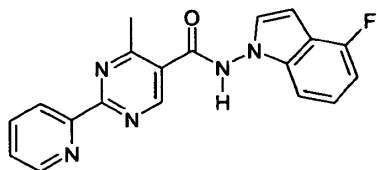
(4-Fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico



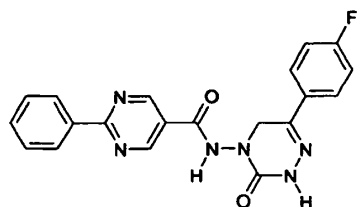
30

35 Una suspensión de cloruro de 2-(piridina-2-il)-pirimidina-5-carbonilo (0,44 g) en EtOAc (20 ml) se añade en porciones a una mezcla de 1-amino-4-fluoroindol (0,30 g) y K_2CO_3 (0,276 g) en EtOAc (10 ml)/agua (20 ml) y la mezcla resultante se agita a ta durante 24 h. La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para producir (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)pirimidina-5-carboxílico (0,115 g, 17%) en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,65 (d, 1H), 6,89-6,95 (c, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,32-7,35 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 8,02-8,08 (t, 1H), 8,50-8,52 (d, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H), 9,49 (s, 2H), 12,30 (s, 1H).

35

Ejemplo 33**(4-Fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)-4-metilpirimidina-5-carboxílico**

5 Una disolución de ácido 2-(piridina-2-il)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (0,11 g) y HATU (0,19 g) en DMF seca (7 ml) se trata con DIPEA (0,09 ml) y se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 30 min. Se añade 1-amino-4-fluoroindol (0,112 g) y la mezcla se agita a ta durante 24 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 75% para producir (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-
 10 (piridin-2-il)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (0,085 g, 50%). MS: 348 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,82 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,93-6,97 (c, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,35-7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,20-8,25 (t, 1H), 8,58-8,61 (d, 1H), 8,85-8,86 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

Ejemplo 34**[6-(4-Fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

15 Etapa 1: Siguiendo los procedimientos descritos en F. Chau, J.-C. Malanda y R. Milcent J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 1603-1606, se prepara 5-metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (24%). MS: 101 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s a, 1H), 2,28 (s, 3H).

20 Etapa 2: A una disolución de 5-metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (2,77 g, 27,7 mmol) en MeOH (25 ml) se le añade una disolución al 25% en peso de NaOMe en metanol (6,4 ml, 27,9 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 10 min. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se añade a una disolución de 2-cloro-4'-fluoroacetofenona (4,71 g, 27,3 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,174 g, 0,54 mmol) en CHCl₃ (16 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se deja enfriar y se agita durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtra a través de papel de filtro cualitativo y el filtrado se concentra para obtener un líquido. Este líquido se filtra adicionalmente a través de una capa de gel de sílice, eluyendo con 1:1 de EtOAc/DCM. El filtrado se concentra al vacío para producir 3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etil]-5-
 25 metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (~100%). MS: 237 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90-8,10 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

30 Etapa 3: A una disolución de 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (2,3 g, 9,7 mmol) en una mezcla de 2-propanol (12 ml) y agua (0,3 ml) se le añade hidrazina monohidrato (0,71 ml, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 14,5 h y después se añade una disolución de ácido oxálico (0,3 g, 3,3 mmol) en 2-propanol (6 ml). El precipitado resultante se retira por filtración. El filtrado se concentra hasta alcanzar un volumen de ~35 ml y después se enfría para producir N-[6-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-
 35 dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-acetamida en forma de un cristal que se recoge por filtración (0,83 g, 34%). MS: 251 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,65-7,79 (m, 2H), 7,16-7,27 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 1,90 (s, 3H).

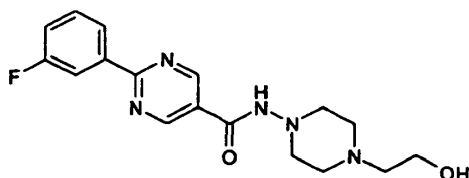
40 Etapa 4: A una suspensión de N-[6-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-acetamida (0,48 g, 1,9 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade HCl acuoso al 37%. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h y después se enfría a ta. La mezcla se basifica con NaOH acuoso 1 M a un valor de pH de ~12. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca para producir 4-amino-6-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (0,35 g, 88%). MS: 209 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,18-7,29 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,45 (s, 2H).

45 Etapa 5: A una suspensión de 4-amino-6-(4-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (0,26 g, 1,23 mmol), ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,25 g, 1,23 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,37 g, 1,94 mmol) en DMF (12 ml) se le añade Et₃N (0,2 ml, 1,435 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agita a ta durante 49 h. La mezcla se diluye con EtOAc (120 ml) y se lava sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se

filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con EtOH (30 ml) para producir [6-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,12 g, 25%). MS: 391 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,47 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 2 H), 7,70-7,86 (m, 2 H), 7,49-7,67 (m, 3H), 7,18-7,34 (m, 2H), 4,77.

5 Ejemplo 35

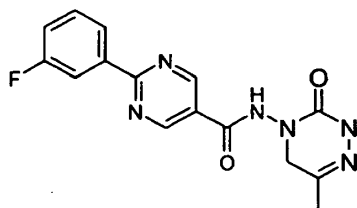
[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



A una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,28 g, 1,4 mmol) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se le añade el cloruro de oxalilo (0,18 ml, 1,4 mmol) seguido de la adición de DMF (0,11 ml). La mezcla se agita a 0°C durante 30 min y después se deja calentar a ta y se agita durante 30 min. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en DCM anhidro (10 ml). Se añade 2-(4-amino-piperazin-1-il)-etanol (0,145 g, 1 mmol) a ta seguido de la adición de NMP (0,19 ml, 2 mmol). La mezcla se agita a ta durante 2 h y la mezcla después se concentra al vacío. El residuo se tritura en Et₂O y el sólido resultante se recoge por filtración para producir [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,16 g). MS: 346 (M+H).

15 Ejemplo 36

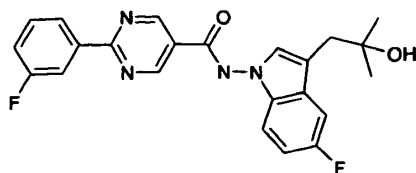
(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



A una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,317 g, 1,45 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añade 4-amino-6-metil-4,5-dihidro-2H-[1,2,4]triazin-3-ona (0,206 g, 1,45 mmol) seguido de la adición de DMTMM (0,421 g, 1,52 mmol). La mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,306 g) en forma de un sólido. MS: 329 (M+H).

Ejemplo 37

[5-Fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Una disolución de ácido (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acético (1 g, 5,2 mmol) en MeOH (20 ml) se trata con ácido sulfúrico (20 μl) y se agita a ta durante 1 h. Esta mezcla se trata con NaHCO₃ acuoso al 10% (200 μl) y después se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acético, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 208 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3,68 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (m, 1H).

Etapa 2: El éster metílico del ácido (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acético anterior se disuelve en THF (40 ml), se enfría a 0°C y se trata con MeMgBr (18,5 ml, 26 mmol, 1,4 M en PhMe/THF (3:1)). La mezcla se agita a ta durante 12 h. Se añade más cantidad de MeMgBr (5 ml, 7 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 6 h. La mezcla se vierte sobre hielo/agua, se extrae con EtOAc (100 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% - 70% en heptano para producir 1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propan-2-ol (0,65 g, 60%). MS: 208 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (s, 6H), 2,87 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H).

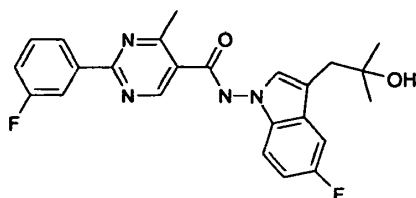
Etapa 3: Una disolución de 1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propan-2-ol (207 mg, 1 mmol) en DMF (10 ml) se enfría a 0°C, se trata con NaH (600 mg, 15 mmol, al 60% en aceite mineral) y se agita durante 30 min. Se añade en porciones H₂NOSO₃H (565 mg, 5 mmol) y la mezcla se calienta a ta durante 2 h. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), se inactiva con agua, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 1-(1-amino-5-fluoroindol-3-il)-2-metil-propan-2-ol, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg, 0,8 mmol) en DCM (5 ml) se trata con DMF (20 µl) y ClCOCOCl (348 µl, 4 mmol) y se agita a ta durante 3 h. Se añade tolueno (10 ml) y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se añade a una disolución del 1-(1-amino-5-fluoroindol-3-il)-2-metil-propan-2-ol anterior y Na₂CO₃ (1 g) en EtOAc/H₂O (20 ml, 1:1). La mezcla se agita a ta durante 12 h. Después, la mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% - 50% en heptano para producir [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (160 mg, 50%). MS: 423 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14 (s, 6H), 2,77 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,35-7,55 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,43 (s, 2H).

Ejemplo 38

[5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico

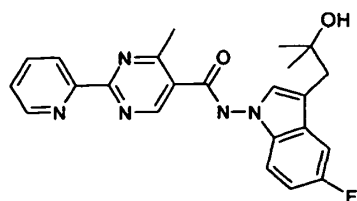
4



Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (250 mg, 1,07 mmol) en DCM (10 ml) se enfría a 0°C, se trata con DMF (20 µl) y ClCOCOCl (280 µl, 3,21 mmol) y se agita a ta durante 20 min. Se añade tolueno (10 ml) y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con DMAP (5 mg) y 1-(1-amino-5-fluoroindol-3-il)-2-metil-propan-2-ol (0,72 mmol). La mezcla se agita a ta durante 12 h. Después, la mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% - 60% en heptano para producir [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (218 mg, 70%). MS: 437 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14 (s, 6H), 2,77 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 7,03 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35-7,55 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 9,22 (s, 1H).

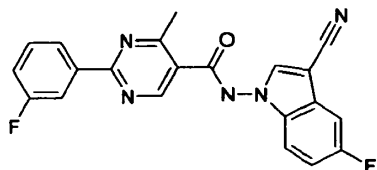
Ejemplo 39

[5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

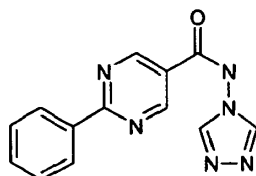


Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (748 mg, 3,48 mmol) en DMF (30 ml) se trata con HATU (1,3 g, 3,48 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 6,96 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 30 min. Se añade 1-(1-amino-5-fluoroindol-3-il)-2-metil-propan-2-ol (2,9 mmol) y la mezcla se agita a 80°C durante 12 h. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con NH₄Cl acuoso saturado y Na₂CO₃ acuoso saturado, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (990 mg, 81%). MS: 420 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (s, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 6,84 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,15 (s, 1H).

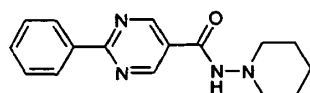
40

Ejemplo 40**(3-ciano-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Una disolución de (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (300 mg, 0,82 mmol) en THF (8 ml) se enfría a 0°C, se trata con isocianato de clorosulfonilo (86 µl, 0,99 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se trata con Et₃N (138 µl, 0,99 mmol) y se agita durante 1 h. La mezcla se diluye con salmuera y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% - 35% en heptano para producir (3-ciano-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (120 mg, 38%). MS: 390 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,78 (s, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

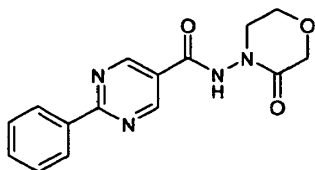
Ejemplo 41**[1,2,4]Triazol-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

15 A una disolución de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (300 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añaden 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (316 mg, 1,65 mmol) y N-hidroxibenzotriazol (223 mg, 1,65 mmol) a ta y la mezcla se agita durante 10 min. Se añade 4-amino-4H-1,2,4-triazol (252 mg, 3 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 3 días. El precipitado resultante se filtra, se lava con DCM y agua y se seca en una estufa de vacío a 40°C durante una noche para producir [1,2,4]Triazol-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (270 mg) en forma de un sólido. MS: 267 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 7,59 (m, 3H), 8,50 (d, 2H), 8,84 (s, 2H), 9,36 (s, 2H). Cl₅₀ = 262,5 nM.

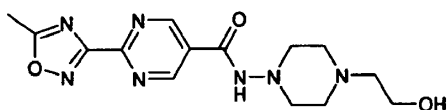
Ejemplo 42**Piperidin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

25 Método A: A una disolución de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (150 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se le añaden 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (158 mg, 0,83 mmol) y N-hidroxibenzotriazol (112 mg, 0,83 mmol) a ta y la mezcla se agita durante 10 min. Se añade 1-aminopiperidina (150 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla se lava con HCl acuoso 2 N (5 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y agua (5 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en heptano para producir piperidin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (125 mg) en forma de un sólido. MS: 290 (M+H).

35 Método B: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 127 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por piperidin-1-ilamina, se prepara piperidin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (72%) en forma de un sólido. MS: 283 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,35-1,98 (m, 6H), 2,20-3,60 (m, 4H), 6,60-7,17 (d, N-H), 7,52 (s, 3H), 8,52 (s, 2H), 9,07-9,39 (d, 2H).

Ejemplo 43**(3-Oxo-morfolin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 42, pero sustituyendo 1-aminopiperidina por 4-amino-morfolin-3-ona, se prepara (3-oxo-morfolin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 299 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 3,66 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,47 (m, 2H), 9,29 (s, 2H), 11,27 (s, 1H). Cl₅₀ = 55 nM.

Ejemplo 44**[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-4-carboxílico**

10 Etapa 1: A una disolución del éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico 1 (1 g, 5,43 mmol) en DCM (60 ml) se le añade en porciones MCPBA (2,81 g, 16,29 mmol) a ta. La disolución resultante se agita a ta durante una noche. Se añade una disolución de Na₂S₂O₃ (1,6 g) en agua (60 ml). La mezcla se agita a ta durante 20 min. La capa se separa y la capa de agua se extrae con DCM (2 x 20 ml). La capa de DCM combinada se lava con NaHCO₃ saturado (3 x 20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-metanosulfonil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido (1,05 g, 90%). MS: 217 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 9,44 (s, 2H).

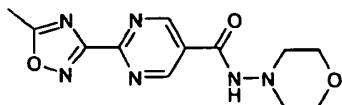
15 Etapa 2: A una disolución del éster metílico del ácido 2-metanosulfonil-pirimidina-5-carboxílico 2 (2,5 g, 11,56 mmol) en DCM (30 ml) se le añade lentamente una disolución de cianuro de tetrabutilamonio (3,1 g, 11,56 mmol) en agua (30 ml) a ta. La mezcla se agita durante 80 min. La mezcla se lava con agua (2 x 20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5-60% en heptano para producir éster metílico del ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico (1,16 g, 61%) en forma de un sólido. MS: 164 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,05 (s, 3H), 9,37 (s, 2H).

20 Etapa 3: A una disolución del éster metílico del ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico 3 (1 g, 6,13 mmol) en MeOH (20 ml) a ta se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,64 g, 9,2 mmol) y acetato sódico (0,76 g, 9,2 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría a ta y se concentra al vacío. Al residuo se le añade agua (30 ml) y el sólido se filtra y se lava dos veces con agua. El sólido se seca en una estufa de vacío durante una noche para producir éster metílico del ácido 2-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidina-5-carboxílico (1,09 g, 91%) en forma de un sólido. MS: 197 (M+H).

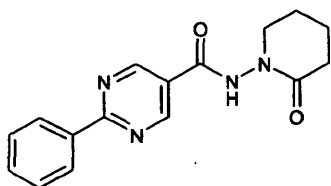
25 Etapa 4: A una disolución de éster metílico del ácido 2-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg, 4,59 mmol) en piridina (15 ml) se le añade gota a gota cloruro de acetilo (432 mg, 5,5 mmol). La disolución resultante se agita a ta durante 1 hora y se calienta a reflujo durante 3 h. La disolución se enfría a ta y se concentra al vacío. Al residuo se le añade agua (30 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lava con NaHCO₃ saturado, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(5-metil-[1,2,3]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg, 89%) en forma de un sólido. MS: 221 (M+H).

30 Etapa 5: A una disolución de éster metílico del ácido 2-(5-metil-[1,2,3]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg) en MeOH (20 ml) se le añade una disolución de LiOH (100 mg) en agua (20 ml) a 0°C. El baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante 10 min más. El disolvente se evapora y se añade agua (20 ml). La disolución de agua se lava con éter (2 x 20 ml) y se acidifica con HCl 2 N a un valor de pH de ~3. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca en una estufa de vacío durante una noche para producir ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (350 mg, 37%) en forma de un sólido. MS: 207 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,73 (s, 3H), 9,39 (s, 2H).

35 Etapa 6: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 44, pero sustituyendo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo 1-aminopiperidina por 2-(4-amino-piperazin-1-il)-etanol, se prepara [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 334 (M+H). Cl₅₀ = 461 nM.

Ejemplo 45**Morfolin-4-ilamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico**

5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 42, pero sustituyendo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo 1-aminopiperidina por morfolina-4-ilamina, se prepara morfolin-4-ilamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-4-carboxílico en forma de un sólido. MS: 291 (M+H).

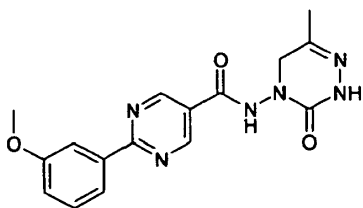
Ejemplo 46**N'-(2-Oxo-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

10 Etapa 1: Una mezcla de 5-bromovalerato de metilo (3 g, 15,4 mmol) e hidrazina hidrato (55%, 15,4 mmol) en MeOH (50 ml) se agita a ta durante 18 h. Se añade una disolución de NaOMe (15,4 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se tritura con MeOH frío y después se filtra. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se pone en una columna SCX (10 g) y la columna se lava con MeOH (3 x 20 ml). El producto se eluye con amoniaco 7 M en MeOH para producir 1-amino-piperidin-2-ona en forma de un aceite. MS: 137 (M+Na).

15

20 Etapa 2: A una disolución de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,52 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (77 mg, 0,57 mmol), 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (111 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (0,57 mmol) en DCM (5 ml) se le añade 1-amino-piperidin-2-ona (64 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 18 h. Se añade DCM (15 ml) y la mezcla se lava con HCl acuoso 0,5 N (25 ml) y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-100% en heptano para producir N'-(2-oxo-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (20 mg) en forma de un sólido. MS: 297 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,96-2,10 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 8,51 (d, 2H), 9,02 (s a, 1H), 9,16 (s, 2H). Cl₅₀ = 55 nM.

25

Ejemplo 47**(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

30 Etapa 1: Se ponen en un tubo de vidrio éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (323 mg, 1,75 mmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (501 mg, 2,63 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (202 mg, 0,175 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (400 mg, 2,63 mmol), se evacua, se rellena con N₂, se añade THF anhidro (6 ml) y se calienta durante una noche a 85°C después de cerrarlo con un tapón. La reacción se enfría a ta, se diluye con EtOAc y se añade hidróxido de amonio. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (152 mg) en forma de un polvo. MS: 245 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,00 (s, 3H), 4,82 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,46 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,33 (s, 2H).

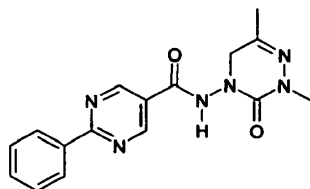
35

40 Etapa 2: Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (145 mg, 0,59 mmol), hidróxido de litio monohidrato (49,5 mg, 1,18 mmol), MeOH (1,5 ml), agua (1,5 ml) y THF (1,5 ml) se agita a ta durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentra y se añaden agua (1 ml) y HCl acuoso 1 N (1,2 ml). El producto precipitado se filtra y se seca para producir ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (140 mg). MS: 231 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,62 (s, 3H), 7,54 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,30 (s, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (135 mg, 0,58 mmol), 4-amino-6-metil-4,5-dihidro-2H-[1,2,4]triazin-3-ona (76 mg, 0,58 mmol), DMTMM (171 mg, 0,6 mmol) y DMF (3 ml) se agita a ta durante 2 días. Se añade agua (3 ml) y el producto precipitado se filtra, se lava con agua y se seca para producir (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (127 mg). MS: 341 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,91 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,53 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,08 (s, 1H). Cl₅₀ = 174,5 nM.

Ejemplo 48

(2,6-Dimetil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A una disolución de 5-metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (5,509 g, 55,0 mmol) en MeOH (40 ml) se le añade una disolución al 25% en peso de NaOMe en metanol (12,7 ml, 58,8 mmol). La mezcla se agita a ta durante 15 min y después se concentra al vacío. El residuo se añade a una disolución de bromuro de tetrabutilamonio (0,358 g, 1,08 mmol) y cloro-acetona (4,6 ml, 54,9 mmol) en CHCl₃ (33 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfría a ta y se agita durante una noche. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica sobre una capa de gel de sílice, eluyendo con 2:1:1 de heptano:EtOAc:DCM para producir 5-metil-3-(2-oxo-propil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (7,32 g, 86%) en forma de un sólido cristalino. MS: 157 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,46 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

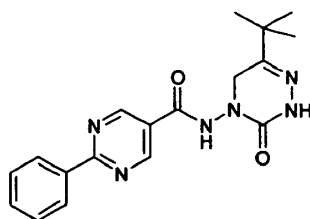
Etapa 2: A una disolución de 5-metil-3-(2-oxo-propil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (1,518 g, 9,72 mmol) en una mezcla de 2-propanol (8,8 ml) y agua (0,22 ml) se le añade metil hidrazina (0,79 ml, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 4 h y después se añade una disolución de ácido oxálico (0,273 g, 2,92 mmol) en 2-propanol (4 ml). El precipitado resultante se retira por filtración. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se disuelve en 2-propanol (25 ml). La disolución se enfría y se añade Et₂O. El precipitado se recoge por filtración y se seca para producir N-(2,6-dimetil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-acetamida (0,96 g, 54%) en forma de un sólido cristalino. MS: 185 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (s, 2H).

Etapa 3: A una suspensión de N-(2,6-dimetil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-acetamida (0,34 g, 1,846 mmol) en MeOH (3 ml) se le añade HCl concentrado (0,25 ml, 2,9 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfría a 0°C, se ajusta a un valor de pH de ~12 con NaOH acuoso 1 M (2,9 ml) y se concentra al vacío. Al residuo se le añade CH₃CN con agitación y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra al vacío para producir 4-amino-2,6-dimetil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (~100%). MS: 143 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,6-3,6 (pico ancho, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Etapa 4: A una disolución de 4-amino-2,6-dimetil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (0,219 g, 1,58 mmol) y ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,317 g, 1,58 mmol) en DMF seca (10 ml) en una atmósfera de N₂ se le añade DMTMM (0,46 g, 1,66 mmol). La mezcla se agita a ta durante 22 h, después se diluye con EtOAc (70 ml) y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:EtOAc para producir (2,6-dimetil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido (0,28 g, 55%). MS: 325 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 2 H), 7,52-7,62 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 49

(6-terc-Butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A una disolución de 5-metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (1,01 g, 10,09 mmol) en MeOH (8 ml) se le añade una disolución al 25% en peso de NaOMe en metanol (2,32 ml, 10,8 mmol). La mezcla se agita a ta durante 15 min y

después se concentra al vacío. El residuo se añade a una disolución de bromuro de tetrabutilamonio (0,07 g, 0,22 mmol) y 1-cloropinacolona (1,35 ml, 10,07 mmol) en CHCl_3 (7 ml), y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se enfría a t_a y se agita durante el fin de semana a t_a . La suspensión resultante se filtra y el filtrado se concentra al vacío para producir 3-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (1,876 g, 94%) en forma de un aceite. MS: 199 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,62 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

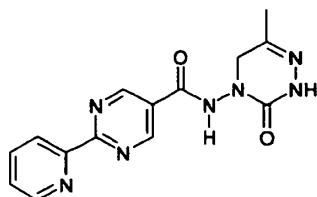
Etapa 2: A una disolución de 3-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (0,91 g, 4,59 mmol) en una mezcla de 2-propanol (4 ml) y agua (0,1 ml) se le añade hidrazina monohidrato (0,34 ml, 6,89 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h y después a la disolución caliente se le añade una disolución de ácido oxálico (0,13 g, 1,38 mmol) en 2-propanol (5 ml). El precipitado resultante se retira mientras permanece caliente por filtración. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica sobre una capa de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:EtOAc para producir N-(6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-acetamida (0,546 g, 56%) en forma de un sólido. MS: 213 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Etapa 3: A una suspensión de N-(6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-acetamida (0,51 g, 2,40 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade HCl concentrado (0,33 ml, 3,84 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfría a 0°C , se basicifica con NaOH acuoso 1 M (2,9 ml) a un valor de pH de ~ 12 y se concentra al vacío. Al residuo se le añade EtOH con agitación y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra al vacío. Al residuo se le añade CH_3CN con agitación y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra al vacío para producir 4-amino-6-terc-butil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (0,354 g, 84%) en forma de un sólido. MS: 171 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s a, 1H), 4,22 (s a, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,15 (s, 9H).

Etapa 4: Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 60, etapa 4, pero sustituyendo 4-amino-2,6-dimetil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona por 4-amino-6-terc-butil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona, se prepara (6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (74%) en forma de un sólido. MS: 353 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,45 (dd, $J = 7,7, 2,0$ Hz, 2 H), 7,52-7,60 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 1,13 (s, 9H).

Ejemplo 50

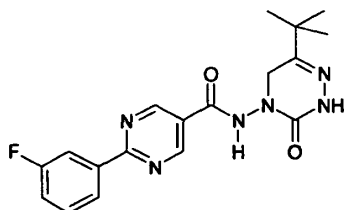
(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



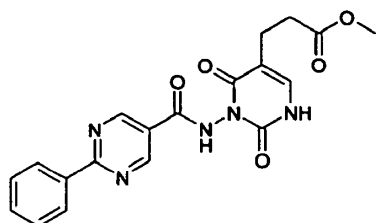
Etapa 1: A una disolución de 5-metil-3-(2-oxo-propil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (2,052 g, 13,14 mmol) en una mezcla de 2-propanol (12 ml) y agua (0,3 ml) se le añade hidrazina monohidrato (0,96 ml, 19,8 mmol). La mezcla se agita a t_a en una atmósfera de N_2 durante 15 h y después se calienta a reflujo durante 7 h. A la disolución de reacción caliente se le añade una disolución de ácido oxálico (0,363 g, 4,032 mmol) en 2-propanol (6 ml). El precipitado resultante se retira por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado con porosidad gruesa y el filtrado se concentra al vacío hasta alcanzar un volumen total de aproximadamente 10 ml. La disolución concentrada se enfría a -12°C y los cristales resultantes se recogen por filtración y se secan para producir N-(6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-acetamida (1,562 g, 70%). MS: 171 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1), 9,74 (s, 1), 4,04 (s, 2), 1,84 (s, 6).

Etapa 2: Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 34, etapa 4, pero sustituyendo N-[6-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-acetamida por N-(6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il)-acetamida, se prepara 4-amino-6-metil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (92%) en forma de un sólido. MS: 129 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 8,25 (s a, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,85 (s, 3H).

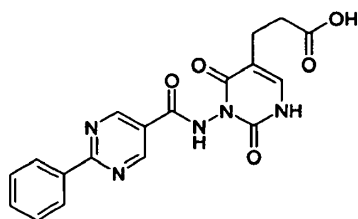
Etapa 3: A una disolución de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,152 g, 0,75 mmol), en DCM seco (3 ml) y DMF (0,9 μl) en un matraz seco en una atmósfera de N_2 se le añade cloruro de oxalilo (74 μl , 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agita a t_a durante 1 h. El disolvente se evapora, se añade tolueno y se evapora tres veces. El residuo se disuelve en DCM seco (3 ml) y se añade una disolución de 4-amino-6-metil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona (0,77 g, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,14 ml, 0,79 mmol). La mezcla se agita a t_a durante una noche y después se concentra al vacío. El residuo se diluye con agua y se ajusta a un valor de pH de $\sim 8,5$ con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . El precipitado resultante se filtra para producir (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,043 g, 23%). MS: 312 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,78 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 4,22 (2, 2H), 1,91 (s, 3H).

Ejemplo 51**(6-terc-Butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

5 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 50, etapa 3, pero sustituyendo cloruro de 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonilo por cloruro de 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonilo, sustituyendo 4-amino-6-metil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona por 4-amino-6-terc-butil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ona, y sustituyendo DIPEA por Et₃N, se prepara (6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,067 g, 61%). MS: 371 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 2H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 10,3 Hz), 7,55 (c, J = 10,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,19 (s, 9H).

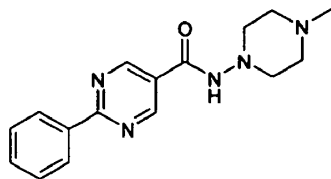
10 Ejemplo 52**éster metílico del ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico.**

15 Una mezcla de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (1,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,99 mmol) y PS-DCC (1,21 mmol/g, 2,34 mmol) en DMF (8 ml) se agita a ta durante 60 min. Se añade éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico (1,17 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 2-4 días. Se añade trisamina soportada con polímero (PS-trisamina) (4,08 mmol/g, 3,51 mmol) y la mezcla continua en agitación a ta durante 18 horas. El sólido se filtra y se lava con MeOH. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-60% en hexanos para producir éster metílico del ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico (115 mg, 25%) en forma de un sólido. MS: 397 (M+H) 397; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,57-2,76 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 5,30 (a, N-H), 7,37-7,55 (m, 3H), 8,35 (d, 2H), 9,26 (s, 2H).

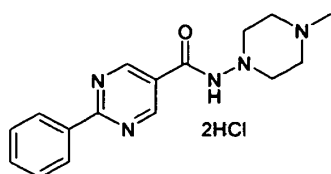
Ejemplo 53**Ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico**

25 Se hidroliza éster metílico del ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico (0,22 mol) con LiOH (0,88 mol) en MeOH/agua/THF (1:1:1) a ta durante una noche. El MeOH y el THF se evaporan al vacío. El residuo se acidifica con HCl acuoso al 5%. El precipitado resultante se recoge y se seca para producir ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico (40 mg, 48%). MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,68-2,77 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 5,49 (s, N-H), 7,48-7,60 (m, 3H), 8,41-8,56 (m, 2H), 9,32 (s, 2H).

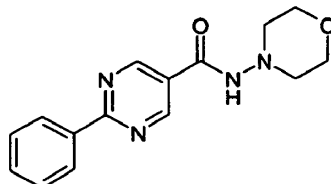
30

Ejemplo 54**(4-Metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

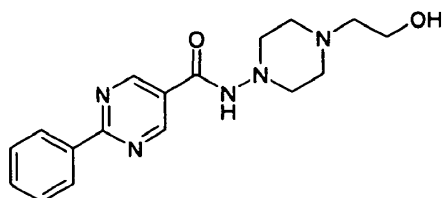
- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-propiónico por 4-metil-piperazin-1-ilamina, se prepara (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico.

Ejemplo 55**Dihidrocloreto de (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

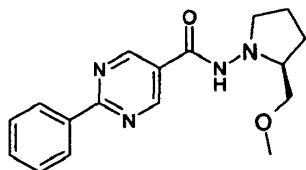
- 10 Se disuelve (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en una disolución de HCl y metanol y el metanol se evapora a sequedad para producir dihidrocloreto de (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 298 (M+H).

Ejemplo 56**Morfolin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

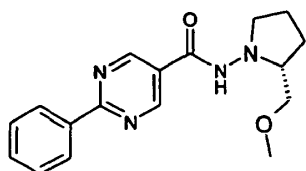
- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-propiónico por 4-aminomorfolina, se prepara morfolin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (71%) en forma de un sólido. MS: 285 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,90-3,00 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 3H), 8,45-8,53 (m, 2H), 9,18 (s, 2H).

Ejemplo 57**[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

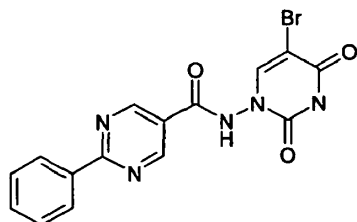
- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-propiónico por 2-(4-amino-piperazin-1-il)-etanol, se prepara [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (25%) en forma de un sólido. MS: 328 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,65 (t, 2H), 2,80 (a, 2H), 3,04 (a, 2H), 3,73 (t, 2H), 7,24-7,34 (m, H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,62-7,73 (m, H), 8,43-8,52 (m, 2H), 9,18 (s, 2H).

Ejemplo 58**((S)-2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

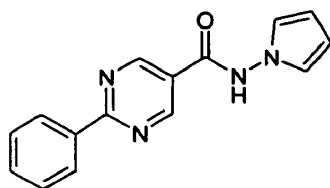
- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilamina, se prepara ((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (63%) en forma de un sólido. MS: 313 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,57-2,1 (m, 4H), 2,70-3,70 (m, 8H), 6,93 (br, 0,4N-H), 7,81 (br, 0,6N-H), 7,50 (m, 3H), 8,48 (m, 2H), 9,10-9,38 (d, 2H).

Ejemplo 59**((R)-2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

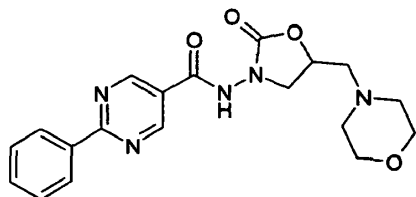
- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por (R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilamina, se prepara ((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (66%) en forma de un sólido. MS: 313 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,57-2,15 (m, 4H), 2,71-3,63 (m, 8H), 6,93 (br, 0,4N-H), 7,71 (br, 0,6N-H), 7,50 (m, 3H), 8,50 (m, 2H), 9,10-9,38 (d, 2H).

Ejemplo 60**(5-Bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

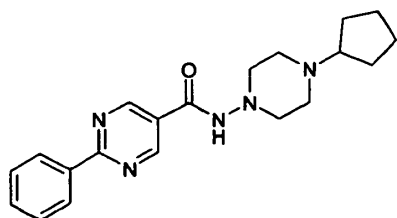
- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilamina, se prepara (5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (34%) en forma de un sólido. MS: 389 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,49-7,62 (m, 3H), 7,98 (a, 3H), 8,23 (s, H), 8,54 (d, 2H), 9,29 (s, 2H). Cl₅₀ = 107,5 nM.

Ejemplo 61**Pirrol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

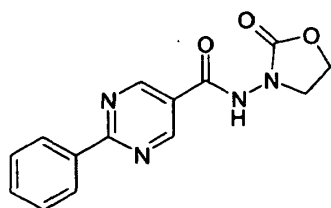
- 30 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por pirrol-1-ilamina, se prepara pirrol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (62%) en forma de un sólido. MS: 265 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,25 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,48-7,63 (m, 3H), 8,52 (d, 2H), 8,95-9,60 (br, 2H).

Ejemplo 62**(5-Morfolin-4-ilmetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

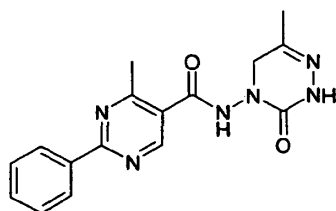
- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 5-morfolin-4-ilmetil-2-oxo-oxazolidin-3-ilamina, se prepara (5-morfolin-4-ilmetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (51%) en forma de un sólido. MS: 384 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,50-2,95 (m, 6H), 3,64-3,85 (m, 5H), 3,98 (t, H), 4,88 (m, H), 7,48-7,60 (m, 3H), 8,49 (d, 2H), 9,16 (s, 2H), 9,37 (br. N-H). Cl₅₀ = 20 nM.

Ejemplo 63**(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 4-ciclopentil-piperazin-1-ilamina, se prepara (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (67%) en forma de un sólido. MS: 352 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,25-2,00 (m, 8H), 2,00-3,35 (m, 9H), 6,70-7,40 (m, N-H), 7,40-7,60 (m, 3H), 8,50 (s, 2H), 8,86-9,38 (m, 2H).

Ejemplo 64**(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por hidrocloreto de 2-oxo-oxazolidin-3-ilamina, se prepara (2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (18%) en forma de un sólido. MS: 285 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3,94 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,46-7,62 (m, 3H), 8,53 (d, 2H), 9,30 (d, 2H). Cl₅₀ = 49 nM.

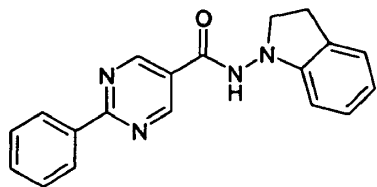
Ejemplo 65**(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-ilamina, se prepara (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (87%) en forma

de un sólido. MS: 325 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,34-7,58 (m, 4H), 7,72 (a, H), 8,92 (a, H), 8,43 (d, 2H), 8,87 (s, H), 9,46 (a, H).

Ejemplo 66

(2,3-Dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



5

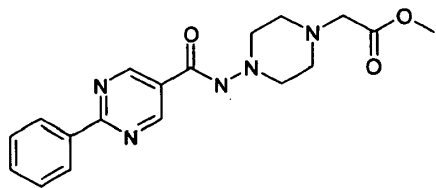
Se añade cloruro de oxalilo en DCM (2 M, 1,5 ml) a una disolución de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (200 mg, 2 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agita a ta durante 2 h. La disolución de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en DCM (20 ml). Se añaden N-amino-indolina (268 mg, 2 mmol) y trietilamina (404 mg, 4 mmol) y la mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (195 mg, 31%) en forma de un sólido. MS: 317 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 3,07 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 6,76 (m, H), 6,82-6,95 (m, H) 7,09-7,24 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 3H), 8,52 (d, 2H), 9,28 (s, 2H) y (indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (10 mg, 2%). MS: 315 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 2$ nM.

10

15

Ejemplo 67

Éster metílico del ácido {4-[2-fenil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-piperazin-1-il}-acético



Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-propiónico por piperazin-1-ilamina, se prepara piperazin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-1-carboxílico.

20

Etapa 2: Se disuelve piperazin-1-il-amida del ácido fenil-pirimidina-5-carboxílico en una disolución de HCl y metanol y el metanol se evapora a sequedad para producir dihidrocloruro de piperazin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido.

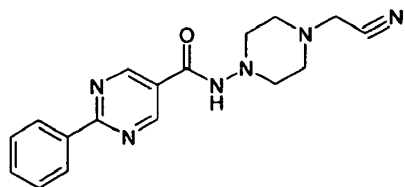
Etapa 3: Una disolución suspendida de dihidrocloruro de piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,5 mmol), bromoacetato de metilo (0,5 mmol) y Na_2CO_3 (2,5 mmol) en THF húmedo (20 ml) se agita a ta durante 20 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 1-5% en DCM para producir éster metílico del ácido {4-[2-fenil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-piperazin-1-il}-acético (135 mg, 76%) en forma de un sólido. MS: 356 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,60-3,18 (m, 8H), 3,18-3,35 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,67 (a, 0,5 N-H) 7,03 (a, 0,5 N-H), 7,46-7,60 (m, 3H), 8,50 (d, 2H), 9,21 (d, 2H).

25

30

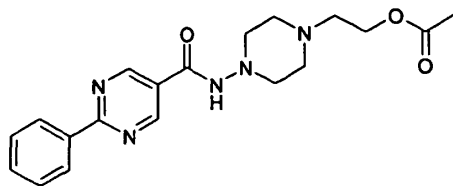
Ejemplo 68

(4-Cianometil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

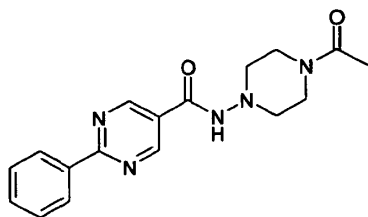


Una disolución de dihidrocloruro de piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,29 mmol), bromoacetronitrilo (0,29 mmol) y Na_2CO_3 (1,46 mmol) en THF húmedo (8 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción resultante se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 1-2% en DCM para producir (4-cianometil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (38 mg, 40%) en forma de un sólido. MS: 323 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,60-3,30 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 6,63 (a, 0,5 N-H), 7,14 (a, 0,5 N-H), 7,52 (s, 3H), 8,53 (d, 2H), 9,06-9,38 (m, 2H).

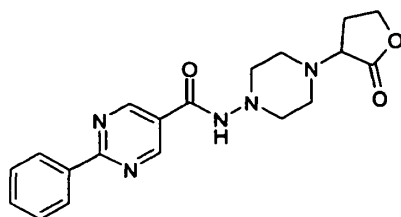
35

Ejemplo 69**2-[4-[(2-Fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-il]-etil éster del ácido acético**

5 Una disolución de [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,21 mmol) y cloruro de acetilo (1,06 mmol) en piridina (4 ml) se agita a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (10 ml), se lava con agua (10 ml), Na₂CO₃ al 10% (10 ml) y salmuera (10 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5% en DCM para producir 2-[4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-il]-etil éster del ácido acético (12 mg, 15%) en forma de un sólido. MS: 370 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,08 (s, 3H), 2,42-3,20 (m, 8H), 3,20-3,80 (m, 3H), 4,10-4,52 (m, 2H) 7,42-7,65 (m, 3H), 8,52 (m, 2H), 9,07-9,38 (d, 2H).

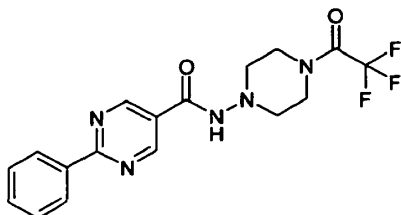
Ejemplo 70**(4-Acetil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

15 Una disolución de dihidrocloruro de piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,43 mmol), cloruro de acetilo (1,28 mmol) y Et₃N (1,72 mmol) en DMF (8 ml) se agita a ta durante una noche y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (15 ml), se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con éter para producir (4-acetil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (98 mg, 71%) en forma de un sólido. MS: 326 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,12 (s, 3H), 2,92-3,10 (m, 4H), 3,40-4,10 (m, 4H), 7,43-7,60 (m, 3H), 7,75 (a, N-H), 8,52 (m, 2H), 9,11-9,38 (a, 2H).

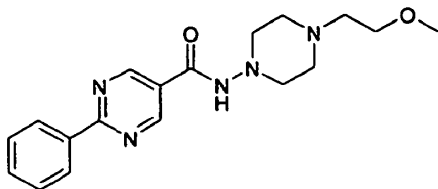
Ejemplo 71**[4-(2-Oxo-tetrahydro-furan-3-il)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

25 Una disolución de dihidrocloruro de piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,45 mmol) y bromo-dihidro-furan-2-ona (1,8 mmol) en DMF (10 ml) se agita en una atmósfera de N₂ a 0°C durante 15 min, después se añade NaH (al 60%, 1,8 mmol) y la mezcla se calienta a ta y se agita durante una noche. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-2% en DCM para dar [4-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (120 mg, 73%) en forma de un sólido. MS: 368 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 2H), 2,50-3,30 (m, 8H), 3,42-3,70 (m, H), 4,17-4,50 (m, 2H), 7,34-7,68 (m, 3H), 8,50 (d, 2H), 9,06-9,38 (d, 2H). Cl₅₀ = 26 nM.

35

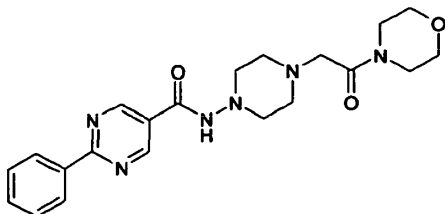
Ejemplo 72**[4-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Una disolución de dihidrocloruro de piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,36 mmol), anhídrido trifluoroacético (1,08 mmol) y Et₃N (1,44 mmol) en DMF (8 ml) se agita en una atmósfera de N₂ a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (15 ml), se lava con agua (10 ml) y salmuera (15 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con éter para dar [4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (136 mg, ~100%) en forma de un sólido. MS: 380 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,95-3,40 (s, 4H), 3,60-4,10 (m, 4H), 7,41-7,68 (m, 3H), 8,52 (d, 2H), 9,03-9,40 (a, 2H). Cl₅₀ = 57 nM.

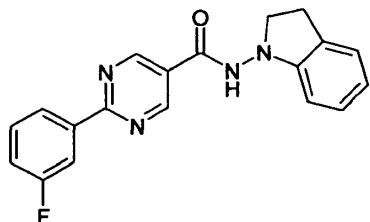
Ejemplo 73**[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

15 Etapa 1: A una disolución suspendida de [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,83 mmol) en DCM (8 ml) en una atmósfera de N₂ se le añaden una disolución de Et₃N (2,67 mmol) en DCM (1 ml), una disolución de N,N-dimetil-4-aminopiridina (0,2 mmol) en DCM (1 ml) y una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,48 mmol) en DCM (1 ml) a ta. La mezcla resultante se agita a ta durante 3 h y después se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con etanol al 6% en EtOAc para producir éster terc-butílico del ácido [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-carbámico (70 mg, 20%) en forma de un sólido. MS: 428 (M+H).

25 Etapa 2: Una disolución de éster terc-butílico del ácido [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-carbámico (0,21 mmol), NaH (al 60%, 0,66 mmol) y yodometano (0,63 mmol) en DMF (8 ml) se agita en una atmósfera de N₂ a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-2% en DCM para producir [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (32 mg, 44%) en forma de un sólido. MS: 342 (M+H).

Ejemplo 74**[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

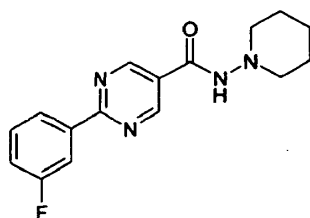
30 Una disolución de dihidrocloruro de piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,43 mmol) y NaH (al 60%, 2,15 mmol) en DMF (10 ml) se agita en una atmósfera de N₂ a ta durante 20 min. Se añade 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona (0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-4% en DCM para producir [4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (24 mg, 14%) en forma de un sólido. MS: 411 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,85-3,10 (m, 2H), 3,60-4,00 (m, 12H), 4,46 (d, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,44-7,62 (m, 3H), 8,34-8,58 (m, 2H), 9,20-9,38 (d, 2H). Cl₅₀ = 831,5 nM.

Ejemplo 75**(2,3-Dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

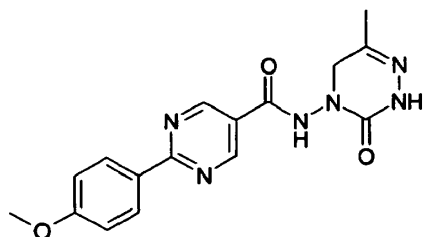
- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2,3-dihidro-indol-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (83%) en forma de un sólido. MS: 335 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,00 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,53-7,34 (m, 5H), 7,45 (s, H), 8,00-8,38 (m, 2H), 9,20 (s, 2H). Cl₅₀ = 3 nM.

Ejemplo 76

- 10 **Piperidin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**



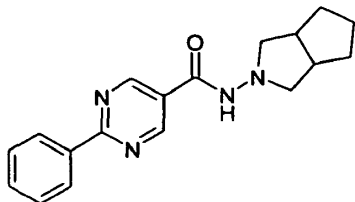
- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por piperidin-1-ilamina, se prepara piperidin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (71%) en forma de un sólido. MS: 301 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20-2,00 (m, 6H), 2,20-3,60 (m, 4H), 6,97-7,30 (m, H), 7,34-7,56 (m, H), 8,06-8,38 (m, 2H), 9,00-9,38 (d, 2H). Cl₅₀ = 19,5 nM.

Ejemplo 77**(6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

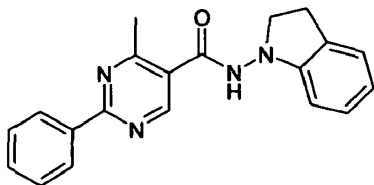
- 20 Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 1, pero sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico, se prepara éster metílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico.

- 25 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 2, pero sustituyendo éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por éster metílico del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico.

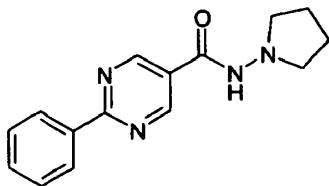
- 30 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 3, pero sustituyendo ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 4-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-6-carboxílico. MS: 341 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,21 (s, 2H), 9,95 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ejemplo 78**(Hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

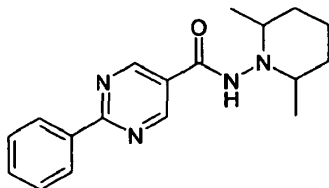
- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilamina, se prepara (hexahidro-ciclopenta[c]pirro-2-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (39%) en forma de un sólido. MS: 309 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20-1,90 (m, 6H), 2,40-3,50 (m, 6H), 6,94 (s, N-H), 7,52 (s, 3H), 8,50 (s, 2H), 9,08-9,38 (d, 2H).

10 **Ejemplo 79****(2,3-Dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por cloruro del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (80%) en forma de un sólido. MS: 331 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (s, 3H), 2,74-3,10 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 6,58-6,97 (m, 2H), 7,03-7,30 (m, 2H), 7,49 (s, 3H), 7,96 (s, N-H), 8,44 (s, 2H), 8,72 (d, 2H). Cl₅₀ = 5,5 nM.

Ejemplo 8020 **Pirrolidin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por hidrocloreuro de pirrolidin-1-ilamina, se prepara pirrolidin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (67%) en forma de un sólido. MS: 269 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,70-2,20 (m, 4H), 2,70-3,46 (m, 4H), 7,55 (s, 3H), 8,42-8,67(m, 2H), 9,14-9,49(t, 2H).

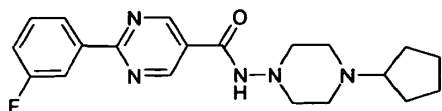
Ejemplo 81**(2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

- 30 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,6-dimetil-piperidin-1-ilamina, se prepara (2,6-dimetil-piperidin-1-

il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (69%) en forma de un sólido. MS: 311 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95-1,24 (m, 6H), 1,24-1,87 (m, 6H), 1,88-3,60 (m, 2H), 6,35 (a, N-H), 7,53 (s, 3H), 8,52 (s, 2H), 9,10-9,73 (m, 2H).

Ejemplo 82

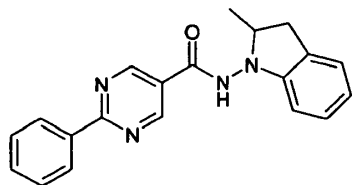
5 (4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 4-ciclopentil-piperazin-1-ilamina, se prepara (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (64%) en forma de un sólido. MS: 370 (M+H).

Ejemplo 83

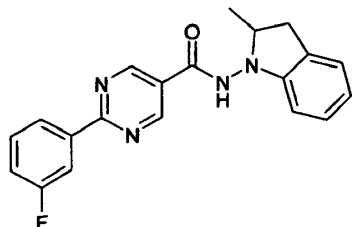
(2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2-metil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (32%) en forma de un sólido. MS: 331 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (m, 3H), 2,50-2,79 (m, H), 3,03-3,24 (m, H), 3,40-3,58 (m, 0,5H), 3,92 (a, 0,5H), 6,67 (d, 0,5N-H), 6,77-7,33 (m, 4H), 7,51 (m, 3H), 7,98 (s, 0,5N-H), 8,52 (m, 2H), 9,23 (d, 2H). Cl₅₀ = 4 nM.

Ejemplo 84

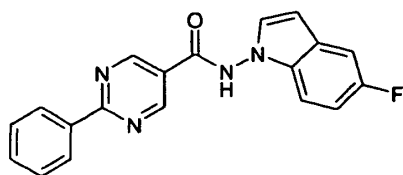
20 (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)pirimidina-5-carboxílico



25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo el ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo el éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2-metil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (31%) en forma de un sólido. MS: 349 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00-1,48 (m, 3H), 2,43-2,78 (m, 2H), 3,32-4,06 (m, H), 6,50-6,93 (m, 1,5H), 6,93-7,34 (m, 4H), 7,34-7,54 (d, H), 8,05-8,32 (m, 2H), 8,56 (s, 0,5N-H), 9,17 (d, 2H). Cl₅₀ = 4 nM.

Ejemplo 85

(5-Fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



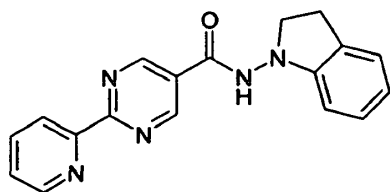
30 Etapa 1: Una disolución de 5-fluoro-1H-indol (16,9 mmol) y terc-butóxido potásico (33,8 mmol) en DMF (76 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añade gota a gota NH₂Cl 0,15 M en éter (169,2 ml) durante 15 minutos a ta. La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h, después se inactiva con una disolución acuosa al 10%

de Na₂S₂O₃ y se extrae con éter. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60-80% en heptano para producir 5-fluoro-indolo-1-ilamina (751 mg, 30%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,80 (a, 2N-H), 6,38 (d, H), 7,00 (m, H), 7,19-7,43 (m, 3H).

- 5 Etapa 2: Se añade dietil-iso-propilamina (2,30 mmol) a una disolución agitada de cloruro del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (1,15 mmol) y 5-fluor-indol-1-ilamina (1,15 mmol) en DCM (20 ml) a ta. La mezcla de reacción se agita a ta durante una noche y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (30 ml), después se lava con HCl al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-40% en heptano para producir (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (185 mg, 49%) en forma de un sólido. MS: 333 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,56 (s, H) 7,02 (m, H), 7,10-7,38 (m, 4H), 7,55 (s, 3H), 8,53 (s, 2H), 8,70-9,40 (a, 2H). Cl₅₀ = 3 nM.

Ejemplo 86

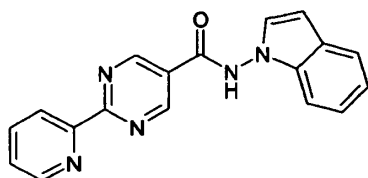
(2,3-Dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo el ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (98%) en forma de un sólido. MS: 318 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,85-3,20 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 6,76 (d, 0,5N-H), 6,82-7,49 (m, 4H), 7,46 (d, H), 7,89 (d, H), 8,07 (a, 0,5N-H), 8,57 (m, H), 8,84 (d, H), 9,30 (s, 2H). Cl₅₀ = 3 nM.

Ejemplo 87

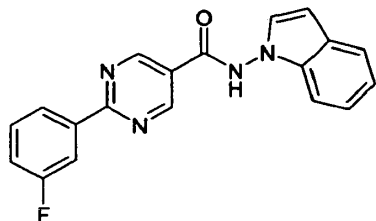
Indol-1-il-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



- 25 Una disolución suspendida de (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,28 mmol) y MnO₂ (1,42 mmol) en DCM (8 ml) se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5% en DCM para producir indol-1-il-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (45 mg, 50%) en forma de un sólido. MS: 316 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (s, H), 6,72-7,48 (m, 5H), 7,56 (s, H), 7,88 (s, H), 8,52 (a, 2H), 9,08 (a, 2H), 11,56 (a, N-H). Cl₅₀ = 4,5 nM.

Ejemplo 88

Indol-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

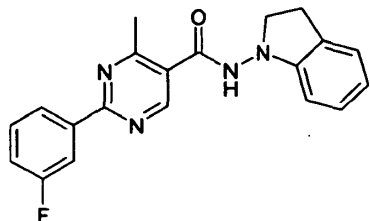


- 35 Una disolución suspendida de (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,39 mmol) y MnO₂ (1,95 mmol) en DCM (10 ml) se agita a ta durante 40 min. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir indol-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (70 mg, 54%) en forma de

un sólido. MS: 333 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, H), 7,10 (d, H), 7,14-7,46 (m, 4H), 7,50 (a, H), 7,64 (d, H), 8,37 (d, 2H), 8,60-9,40 (a, 3H). $\text{Cl}_{50} = 5$ nM.

Ejemplo 89

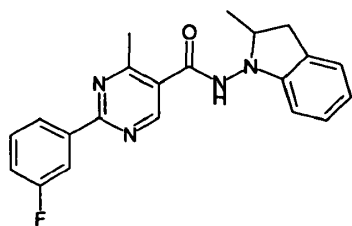
(2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo el ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo el éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (91%) en forma de un sólido. MS: 349 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,77-3,08 (m, 2H), 3,09-3,80 (m, 2H), 6,75-7,00 (m, 2H), 7,04-7,32 (m, 3H), 7,44 (c, H), 8,06-8,31 (m, 2H), 8,51 (d, 2H). $\text{Cl}_{50} = 23$ nM.

Ejemplo 90

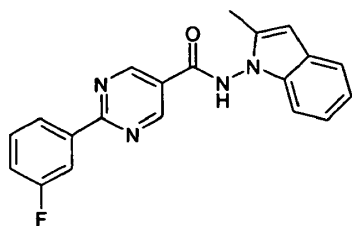
(2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2-metil-2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (94%) en forma de un sólido. MS: 363 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,00-1,50 (d, 3H), 2,30-2,80 (m, 4H), 3,01 (m, H), 3,26-3,96 (m, H), 6,45-7,00 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 3H), 7,41 (c, H), 7,97-8,28 (m, 2H), 8,68 (d, H).

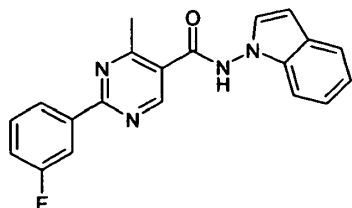
Ejemplo 91

(2-Metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

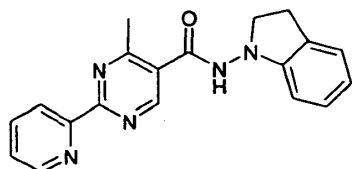


25 Una disolución suspendida de (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,98 mmol) y MnO_2 (4,88 mmol) en DCM (15 ml) se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (230 mg, 97%) en forma de un sólido. MS: 347 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,08-2,40 (m, 3H), 6,27 (s, H), 6,95-7,35 (m, 4H), 7,36-7,65 (m, 2H), 8,20-8,44 (m, 2H), 8,49-9,20 (d, 2H). $\text{Cl}_{50} = 6$ nM.

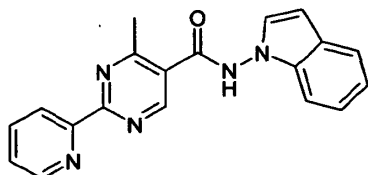
30

Ejemplo 92**Indol-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

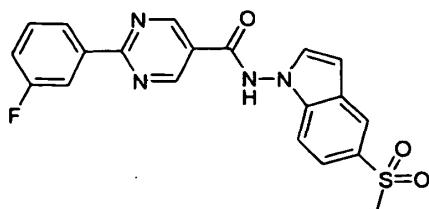
5 Una disolución suspendida de (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,72 mmol) y MnO₂ (3,60 mmol) en DCM (10 ml) se agita a ta durante 40 min. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir indol-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (185 mg, 75%) en forma de un sólido. MS: 347 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s, 3H), 6,53 (s, H), 7,03 (d, H), 7,08-7,36 (m, 4H), 7,37-7,75 (m, 2H), 8,04-8,40 (m, 2H), 8,56 (a, H), 8,81 (a, H). Cl₅₀ = 10 nM.

10 Ejemplo 93**(2,3-Dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo ácido 2-fenil-4-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,3-dihidro-indol-1-ilamina, se prepara (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (96%) en forma de un sólido. MS: 332 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78 (s, 3H), 3,09 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 6,70-7,01 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, H), 7,85 (t, H), 8,43-8,64 (m, 2H), 8,80 (d, H). Cl₅₀ = 3 nM.

Ejemplo 94**20 Indol-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

25 Una disolución suspendida de (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (1,00 mmol) y MnO₂ (5,00 mmol) en DCM (10 ml) se agita a ta durante 60 min. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5% en DCM para producir indol-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (196 mg, 60%) en forma de un sólido. MS: 330 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,77 (s, 3H), 6,58 (s, H), 7,15 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,84 (d, H), 8,44 (s, 2H), 8,73 (s, H), 10,94 (a, N-H). Cl₅₀ = 5 nM.

Ejemplo 95**(5-Metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

30

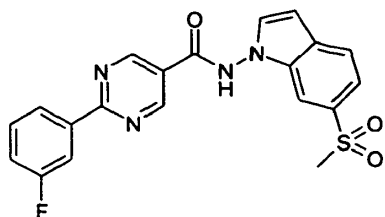
Etapa 1: Una disolución de 5-metanosulfonil-indolina (4,11 mmol) y MnO₂ (20,55 mmol) en DCM (20 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío para producir 5-metanosulfonil-1H-indol (782 mg, 100%) en forma de un sólido. MS: 196 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (s, 3H), 6,71 (s, H), 7,39 (s, H), 7,53 (d, H), 7,74 (m, H), 8,30 (s, H), 8,66 (a, N-H).

5 Etapa 2: Una disolución de 5-metanosulfonil-1H-indol (4,1 mmol) y terc-butóxido potásico (8,2 mmol) en DMF (20 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añade gota a gota NH₂Cl 0,15 M en éter (41 ml) durante 15 min a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva con una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrae con éter (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y heptano para producir 5-metanosulfonil-indolo-1-ilamina (230 mg, 32%) en forma de un sólido. MS: 211 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 4,94 (a, 2N-H), 6,55 (d, H), 7,34 (m, H), 7,57 (d, H), 7,73 (m, H), 8,21 (m, H).

15 Etapa 3: Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,62 mmol) en EtOAc (10 ml) se añade a una disolución agitada de 5-metanosulfonil-indolo-1-ilamina (0,62 mmol) y K₂CO₃ (3,08 mmol) en EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se calienta a ta y se agita durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración. El sólido se tritura con DCM para producir (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (85 mg, 34%) en forma de un sólido. MS: 411 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3,13 (s, 3H), 6,81 (m, H) 7,25-7,39 (m, H), 7,49-7,67 (m, 3H), 7,72-7,84 (m, H), 8,21-8,32 (m, 2H), 8,39 (d, H), 9,41 (s, 2H).

20 Ejemplo 96

(6-Metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

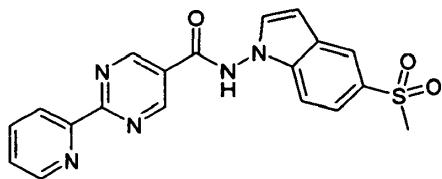


25 Etapa 1: Una disolución de 6-metanosulfonil-1H-indol (2,66 mmol) y terc-butóxido potásico (5,32 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añade gota a gota NH₂Cl 0,15 M en éter (26.6 ml) durante 15 minutos a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva con una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrae con éter (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lava con salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con EtOAc para dar 6-metanosulfonil-indolo-1-ilamina (270 mg, 51%) en forma de un sólido. MS: 211 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (s, 3H), 6,49 (d, H), 7,41 (m, H), 7,61 (d, H), 7,71 (d, H), 8,12 (s, H).

30 Etapa 2: Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,65 mmol) en EtOAc (15 ml) se añade a una disolución agitada de 6-metanosulfonil-indolo-1-ilamina (0,65 mmol) y carbonato potásico (2,60 mmol) en EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se calienta a ta y se agita durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-60% en heptano para producir (6-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (85 mg, 33%) en forma de un sólido. MS: 411 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 6,62 (d, H) 7,33-7,44 (m, 2H), 7,46-7,59 (m, 2H), 7,75 (s, H), 8,29 (d, 2H), 8,39 (d, H), 9,42 (s, 2H), 10,80 (a, H). Cl₅₀ = 8 nM.

35 Ejemplo 97

(5-Metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

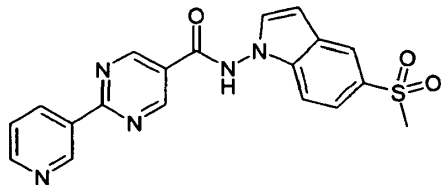


40 Se añade dietil-iso-propilamina (3,54 mmol) a una disolución de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico-HCl (1,18 mmol), 5-metanosulfonil-indol-1-ilamina (1,18 mmol) y TBTU (1,77 mmol) en DMF anhidra (16 ml) a ta. La mezcla de reacción se agita a 90°C durante una noche y después se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con EtOAc y DCM para producir (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (125 mg, 27%) en forma de un sólido. MS: 394

(M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 3,14 (s, 3H), 6,82 (m, H) 7,50-7,72 (m, 3H), 7,80 (m, H), 8,07 (m, H), 8,30 (m, 2H), 8,70 (d, H), 8,80 (s, H), 9,51 (s, 2H).

Ejemplo 98

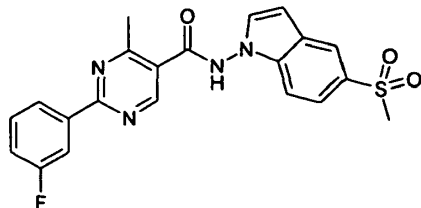
(5-Metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



5 Se añade dietil-iso-propilamina (3,84 mmol) a una disolución de hidrocloreto del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico-HCl (1,28 mmol), 5-metanosulfonil-indol-1-ilamina (1,28 mmol) y TBTU (1,92 mmol) en DMF anhidra (16 ml) a ta. La mezcla de reacción se agita a 90°C durante una noche y después se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (60 ml) y se lava con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM para producir (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (125 mg, 25%) en forma de un sólido. MS: 394 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,10 (s, 3H), 6,61 (m, H) 6,98 (m, H), 7,34 (s, H), 7,51 (m, H), 7,91 (s, H), 8,83 (m, 2H), 9,49 (s, H), 9,77 (s, H), 10,10 (s, N-H).

Ejemplo 99

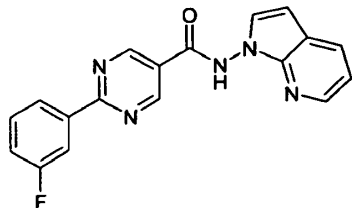
(5-Metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



20 Se añade NaHMDS 2,0 M (bis(trimetilsilil)amida sódica) en THF a una disolución agitada de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,72 mmol) y 5-metanosulfonil-indol-1-ilamina (0,72 mmol) en piridina anhidra (10 ml) a ta. La mezcla de reacción se agita a 90°C durante una noche y después se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1,5% en DCM para producir (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (50 mg, 8%) en forma de un sólido. MS: 425 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,86 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,55 (s, H) 6,92 (d, H), 7,17-7,38 (m, 3H), 7,53 (m, H), 7,78 (s, H), 8,27 (d, H), 8,38 (d, H), 9,16 (s, H).

Ejemplo 100

Pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



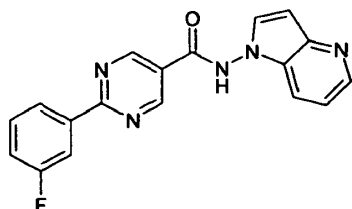
30 Etapa 1: Una disolución de pirrolo[2,3-b]piridina (16,9 mmol) y terc-butóxido potásico (33,8 mmol) en DMF (76 ml) se agita a ta en una atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añade gota a gota NH_2Cl 0,15 M en éter (169,2 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva con una disolución acuosa al 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml) y se extrae tres veces con éter. La capa orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60-80% en heptano para producir pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (703 mg, 31%) en forma de un sólido. MS: 134 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,04 (a, 2N-H), 6,35 (d, H), 7,09 (m, H), 7,35 (m, H), 7,91 (m, H), 8,34 (d, H).

35 Etapa 2: Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1,13 mmol) en EtOAc (20 ml) se añade a una disolución agitada de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (1,13 mmol) y K_2CO_3 (1,13 mmol) en EtOAc (10 ml) y H_2O (20 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el

sólido resultante se recoge por filtración para producir pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (305 mg, 81%) en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,57 (d, H) 7,13-7,55 (m, 4H), 7,99 (m, H), 8,10-8,40 (m, 3H), 9,27 (s, 2H), 12,57 (a, N-H).

Ejemplo 101

5 Pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

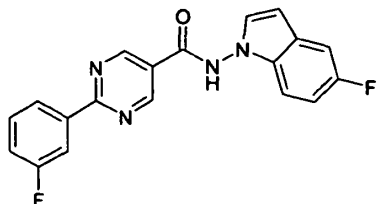


Etapa 1: Una disolución de pirrolo[3,2-b]piridina (1,64 mmol) y terc-butóxido potásico (3,29 mmol) en DMF (7.3 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añade gota a gota NH₂Cl 0,15 M en éter (16,3 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactiva con una disolución acuosa al 5% de Na₂S₂O₃ (10 ml) y se extrae tres veces con éter. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para producir pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (136 mg, 62%) en forma de un sólido. MS: 134 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,89 (a, 2N-H), 6,61 (d, H), 7,16 (m, H), 7,38 (d, H), 7,76 (d, H), 8,47 (d, H).

Etapa 2: Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,45 mmol) en EtOAc (8 ml) se añade a una disolución agitada de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (0,45 mmol) y K₂CO₃ (0,45 mmol) en EtOAc (4 ml) y H₂O (8 ml) a ta, y la mezcla de reacción se agita a ta durante 30 min. El EtOAc se evapora y el sólido resultante se recoge por filtración para producir pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (116 mg, 77%) en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (d, H) 7,15-7,60 (m, 4H), 8,01 (m, H), 8,10-8,41 (m, 3H), 9,27 (s, 2H), 12,45 (br, N-H). Cl₅₀ = 18 nM.

20 Ejemplo 102

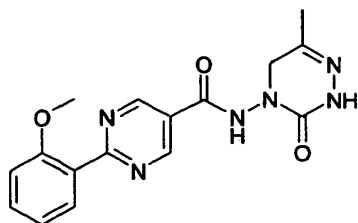
(5-Fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1 mmol) en EtOAc (20 ml) se añade a una disolución agitada de 5-fluoro-indol-1-ilamina (1 mmol) y carbonato potásico (1 mmol) en EtOAc (10 ml) y H₂O (20 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración para producir (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (148 mg, 42%) en forma de un sólido. MS: 351 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,56 (m, H) 7,02 (m, H), 7,12-7,34 (m, 3H), 7,51 (m, H), 8,24 (d, H), 8,34 (s, H), 8,92 (a, H), 9,24 (a, 2H).

Ejemplo 103

30 (6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



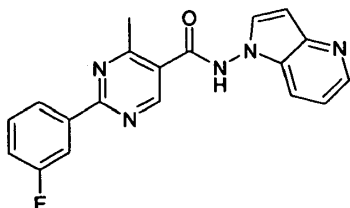
Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 1, pero sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico por ácido 2-metoxifenilborónico, se prepara éster metílico del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico.

Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 2, pero sustituyendo éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por éster metílico del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico.

- 5 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 3, pero sustituyendo ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 341 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,91 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 9,24 (s, 2H), 9,96 (s, 1H), 11,06 (s, 1H). Cl₅₀ = 199 nM.

Ejemplo 104

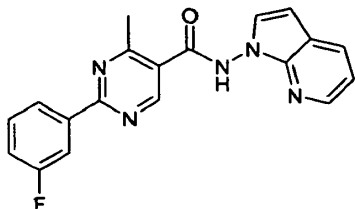
- 10 Pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,45 mmol) en EtOAc (8 ml) se añade a una disolución agitada de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (0,45 mmol) y carbonato potásico (0,45 mmol) en EtOAc (4 ml) y H₂O (8 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración. El sólido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80% en heptano para producir pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (38 mg, 24%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (s, 3H), 6,59 (m, H) 7,07-7,64 (m, 4H), 7,96 (m, H), 8,23 (m, H), 8,32 (m, 2H), 9,12 (s, H), 10,01 (a, N-H).

Ejemplo 105

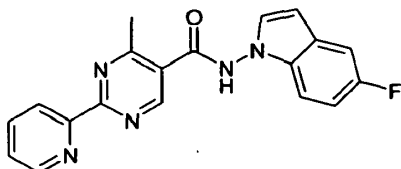
- 20 Pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



- 25 Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1 mmol) en EtOAc (10 ml) se añade a una disolución agitada de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (1 mmol) y K₂CO₃ (1 mmol) en EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml) a ta y después se agita a ta durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración. El sólido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80% en heptano para producir pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (162 mg, 47%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78 (s, 3H), 6,59 (m, H) 7,09-7,58 (m, 4H), 7,96 (m, H), 8,22 (m, H), 8,31 (d, 2H), 9,14 (s, 2H). Cl₅₀ = 12 nM.

Ejemplo 106

- 30 (5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

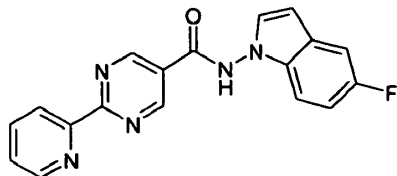


- 35 Una disolución de cloruro del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (1 mmol) en EtOAc (20 ml) se añade a una disolución agitada de 5-fluoro-indol-1-ilamina (1,20 mmol) y K₂CO₃ (2 mmol) en EtOAc (10 ml) y H₂O (20 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar un sólido. El sólido se tritura con EtOAc/heptano para producir (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (122

mg, 35%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,77 (s, 3H), 6,55 (m, H) 7,06 (m, H), 7,32-7,66 (m, 4H), 8,02 (m, H), 8,45 (d, H), 8,79 (s, H), 9,26 (s, H), 12,00 (s, N-H). Cl_{50} = 17 nM.

Ejemplo 107

(5-Fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



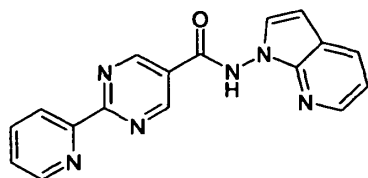
5

Una disolución de cloruro del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (1 mmol) en EtOAc (20 ml) se añade a una disolución agitada de 5-fluoro-indol-1-ilamina (1 mmol) y K_2CO_3 (2 mmol) en EtOAc (10 ml) y H_2O (20 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración. El sólido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para producir (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (65 mg, 20%) en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 6,56 (m, H) 7,04 (m, H), 7,28-7,79 (m, 3H), 8,04 (m, H), 8,49 (m, H), 8,81 (m, H), 9,48 (s, 2H), 12,22 (s, N-H). Cl_{50} = 18 nM.

10

Ejemplo 108

Pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



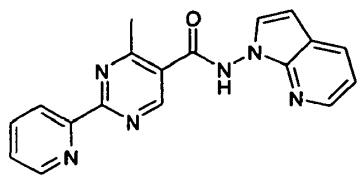
15

Se añade dietil-iso-propilamina (1,13 mmol), una disolución de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,75 mmol), pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamina (0,75 mmol) y TBTU en DMF anhidra (7 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava dos veces con agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar un producto bruto. El producto se cristaliza en EtOAc para producir pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (78 mg, 25%) en forma de un sólido. MS: 317 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 6,56 (m, H) 7,24 (m, H), 7,53 (m, H), 7,61 (m, H), 8,01-8,17 (m, 2H), 8,27 (d, H), 8,69 (m, H), 8,78 (m, H), 9,51 (s, 2H).

20

Ejemplo 109

Pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

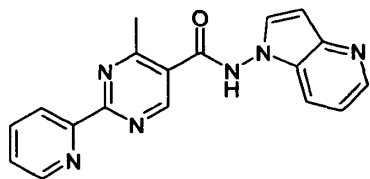


25

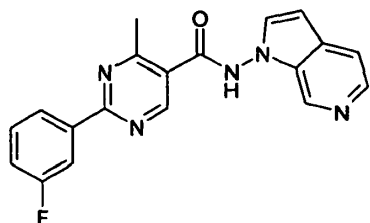
Se añade dietil-iso-propilamina (1,13 mmol) a una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,75 mmol), pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamina (0,75 mmol) y TBTU (0,9 mmol) en DMF anhidra (7 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con Na_2CO_3 acuoso saturado y agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH_3CN al 0-10% en DCM para dar un producto bruto. El producto bruto se cristaliza en EtOAc para producir pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (95 mg, 38%) en forma de un sólido. MS: 331 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,89 (s, 3H), 6,65 (d, H), 7,23 (m, H), 7,48-7,66 (m, 2H), 8,01-8,15 (m, 2H), 8,29 (m, H), 8,64 (d, H), 8,77 (d, H), 9,33 (s, 2H).

30

35

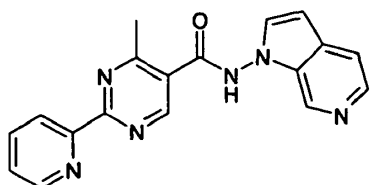
Ejemplo 110**Pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

5 Se añade dietil-iso-propilamina (1,88 mmol) a una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,75 mmol), pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina (0,75 mmol) y TBTU (0,9 mmol) en DMF anhidra (7 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para producir pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (155 mg, 63%) en forma de un sólido. MS: 331 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,89 (s, 3H), 7,01 (d, H), 7,64-7,77 (m, 2H), 8,15 (m, H), 8,25 (m, H), 8,59-8,76 (m, 3H), 8,82 (d, H), 9,31 (s, 2H). Cl₅₀ = 13 nM.

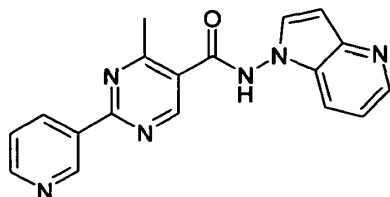
Ejemplo 111**Pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

15 Etapa 1: Una disolución de pirrolo[2,3-c]piridina (8,47 mmol) y terc-butóxido potásico (16,9 mmol) en DMF (38 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añade gota a gota NH₂Cl 0,15 M en éter (84,6 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h, se inactiva con una disolución acuosa al 5% de Na₂S₂O₃ (10 ml) y se extrae con éter. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para producir pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamina (226 mg, 11%) en forma de un sólido. MS: 134 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,96 (br, 2N-H), 6,43 (d, H), 7,29 (m, H), 7,50 (d, H), 8,29 (d, H), 8,89 (s, H).

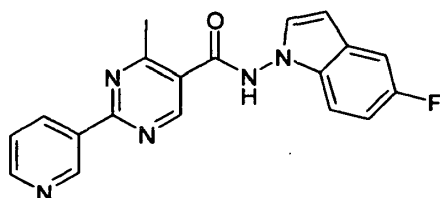
25 Etapa 2: Se añade dietil-iso-propilamina (1,13 mmol) a una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,75 mmol), pirrolo[2,3-c]piridina-1-ilamina (0,75 mmol) y TBTU (0,9 mmol) en DMF anhidra (7 ml) a ta y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante una noche. Se añade agua (150 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 40-100% en DCM para producir pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (117 mg, 45%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,84 (s, 3H), 6,72 (d, H), 7,29 (m, 2H), 7,55 (m, H), 7,71 (m, H), 8,14-8,29 (m, 2H), 8,36 (d, 3), 8,75 (s, H), 9,17 (s, H). Cl₅₀ = 28,5 nM.

Ejemplo 112**Pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

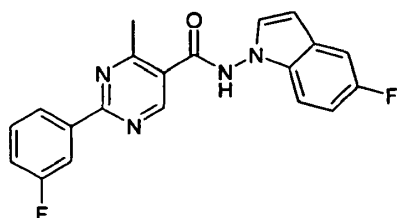
35 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por pirrolo[2,3-c]piridina-1-ilamina, se prepara pirrolo[2,3-c]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (46%) en forma de un sólido. MS: 331 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,79 (s, 3H), 6,64 (d, H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,78 (d, H), 8,02 (m, H), 8,22 (m, H), 8,46 (m, H), 8,80 (d, H), 8,87 (s, H), 9,30 (s, H).

Ejemplo 113**Pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico**

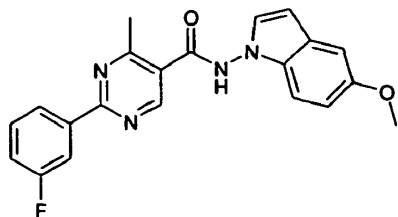
- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico, se prepara pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (40%) en forma de un sólido. MS: 331 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,86 (s, 3H), 6,74 (m, H), 7,31 (m, H), 7,61 (m, H), 7,71 (d, H), 7,92 (d, H), 8,41 (d, H), 8,71 (d, H), 8,91 (d, H), 9,20 (s, H), 9,64 (s, H). Cl₅₀ = 14 nM.

Ejemplo 114**10 (5-Fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico**

- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 5-fluoro-indol-1-ilamina, se prepara (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (34%) en forma de un sólido. MS: 348 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,85 (s, 3H), 6,57 (m, H), 7,02 (m, H), 7,23-7,46 (m, 2H), 7,62 (m, H), 8,70 (d, H), 8,91 (d, H), 9,17 (s, H), 9,63 (s, H).

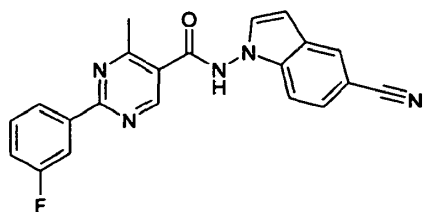
Ejemplo 115**(5-Fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

- 20 Método A: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 5-fluoro-indol-1-ilamina, se prepara (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (17%) en forma de un sólido. MS: 365 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 6,56 (d, H), 7,02 (m, H), 7,22-7,44 (m, 4H), 7,55 (m, H), 8,22 (d, H), 8,36 (d, H), 9,13 (s, H).
- 25 Método B: Una disolución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1 mmol) en EtOAc (20 ml) se añade a una disolución agitada de 5-fluoro-indol-1-ilamina (1 mmol) y K₂CO₃ (1 mmol) en EtOAc (10 ml) y H₂O (20 ml) a ta, y después se agita a ta durante una noche. El EtOAc se evapora al vacío y el sólido resultante se recoge por filtración. El sólido se cristaliza en EtOAc/heptano para producir (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (62 mg, 17%) en forma de un sólido. MS: 365 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (s, H), 6,55 (s, H) 6,90-7,41 (m, 4H), 7,49 (m, H), 8,26 (d, 2H), 8,57 (a, H), 8,96 (a, H). Cl₅₀ = 19 nM.
- 30

Ejemplo 116**(5-Metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

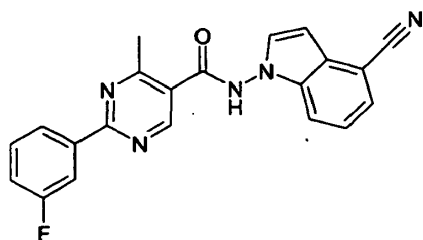
5 Etapa 1: Una disolución de 5-metoxi-1H-indol (16,9 mmol) y terc-butóxido potásico (33,8 mmol) en DMF (76 ml) se agita a ta en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añade gota a gota NH₂Cl 0,15 M en éter (169,2 ml) durante 15 minutos a ta. La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h, se inactiva con una disolución acuosa al 5% de Na₂S₂O₃ (100 ml) y se agita a ta durante una noche. La mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en heptano para producir 5-metoxi-indolo-1-ilamina (388 mg, 14%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,78 (a, 2N-H), 6,35 (d, H), 6,94 (d, H), 7,08 (d, H), 7,17 (d, H), 7,30 -7.39 (d, H).

15 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 5-metoxi-indol-1-ilamina, se prepara (5-metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (43%) en forma de un sólido. MS: 377 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,50 (d, H), 6,90 (m, H), 7,12 (d, H), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,55 (m, H), 8,22 (d, H), 8,36 (d, H), 9,11 (s, H). Cl₅₀ = 6 nM.

Ejemplo 117**(5-Ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

20 Etapa 1: Se añade en porciones NaH (al 60%, 60 mmol) a una disolución de 5-ciano-1H-indol (20 mmol) en NMP (35 ml) y la mezcla de reacción se enfría a 0°C durante 1 h. Se añade gota a gota una disolución de HOSA (60 mmol) en NMP (14 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a ta y se agita durante una noche, después se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava tres veces con agua y con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-40% en heptano para producir 5-ciano-indolo-1-ilamina (531 mg, 16%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,88 (a, 2N-H), 6,53 (d, H), 7,32 (d, H), 7,54 (c, 2H), 7,98 (d, H).

25 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 5-ciano-indol-1-ilamina, se prepara (5-ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (39%) en forma de un sólido. MS: 372 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,77 (s, 3H), 6,73 (d, H), 7,45 (m, H), 7,53-7,82 (m, 4H), 8,08-8,23 (m, 2H), 8,32 (d, H), 9,27 (s, H), 12,15 (a, N-H).

Ejemplo 118**(4-Ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

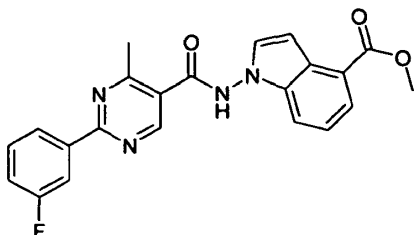
35

Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 117, etapa 1, pero sustituyendo 5-ciano-1H-indol por 4-ciano-1H-indol, se prepara 4-ciano-indolo-1-ilamina (33%) en forma de un sólido. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,1 (a, 2N-H), 6,88 (d, H), 7,22-7,40 (m, 2H), 7,51 (d, H), 7,72 (d, H).

5 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 4-ciano-indol-1-ilamina, se prepara (4-ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (29%) en forma de un sólido. MS: 372 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,77 (s, 3H), 6,71 (s, H), 7,32-7,51 (m, 2H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,16 (d, H), 8,31 (d, H), 9,25 (s, H).

Ejemplo 119

10 Éster metílico del ácido 1-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-1H-indol-4-carboxílico

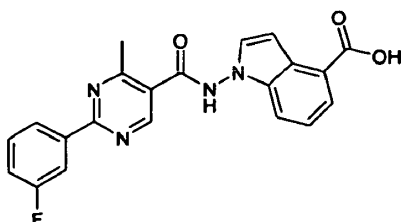


15 Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 116, etapa 1, pero sustituyendo 5-metoxi-1H-indol por éster metílico del ácido 1H-indolo-4-carboxílico, se prepara éster metílico del ácido 1-amino-1H-indolo-4-carboxílico (10%) en forma de un sólido. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,88 (br, 2N-H), 7,03 (d, H), 7,33 (m, 2H), 7,49 (d, H), 7,94 (d, H).

20 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110, pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por éster metílico del ácido 1-amino-1H-indolo-4-carboxílico, y agitando la reacción a 150°C durante 45 minutos, se prepara éster metílico del ácido 1-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-1H-indol-4-carboxílico (33%) en forma de un sólido. MS: 405 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,77 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,44 (m, H), 7,63 (m, H), 7,72 (m, H), 7,76-7,88 (m, 2H), 8,17 (d, H), 8,31 (d, H), 9,26 (s, H), 12,06 (a, N-H).

Ejemplo 120

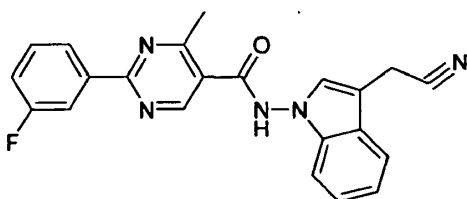
Ácido 1-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-1H-indol-4-carboxílico



25 Una disolución de éster metílico del ácido 1-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-1H-indol-4-carboxílico (0,48 mmol) y LiOH (1,91 mmol) en metanol/THF/H₂O (1:1:1,6 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se lava con DCM. La capa acuosa se separa y se acidifica con HCl acuoso al 10% para ajustar el valor del pH a ~1. La mezcla se extrae dos veces con éter. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir ácido 1-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-1H-indol-4-carboxílico (186 mg, 99%) en forma de un sólido. MS: 391 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD₃OD): δ 2,85 (s, 3H), 7,20 (m, H), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H), 7,66 (d, H), 7,92 (d, H), 8,23 (d, H), 8,37 (d, H), 9,16 (s, H).

Ejemplo 121

(3-Cianometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



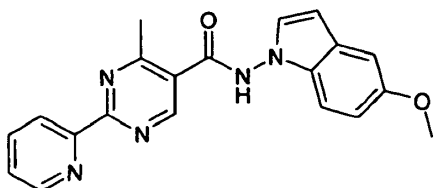
35

Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 116, etapa 1, pero sustituyendo 5-metoxi-1H-indol por 1H-indol-3-il-acetonitrilo, se prepara (1-amino-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (17%) en forma de un sólido. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,83 (s, 2H), 4,80 (a, 2N-H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,33 (t, H), 7,46 (d, H), 7,59 (d, H).

5 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110, pero sustituyendo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 3-cianometil-indol-1-ilamina, y agitando la reacción a 150°C durante 1 h, se prepara (3-cianometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (42%) en forma de un sólido. MS: 386 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 2,84 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,15-7,48 (m, 5H), 7,55 (m, H), 7,70 (d, H), 8,23 (d, H), 8,37 (d, H), 9,14 (s, H).

10 Ejemplo 122

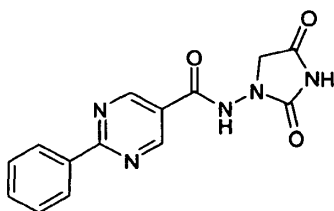
(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110, pero sustituyendo pirrolo[3,2-b]piridina-1-ilamina por 5-metoxi-indol-1-ilamina, y agitando la reacción a 150°C durante 1 h, se prepara (5-metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (22%) en forma de un sólido. MS: 360 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 2,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,50 (d, H) 6,90 (m, H), 7,13 (d, H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,60 (m, H), 8,05 (m, H), 8,65 (d, H), 8,79 (d, H), 9,20 (s, 2H).

Ejemplo 123

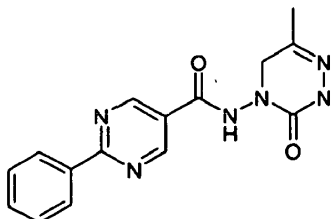
(2,4-Dioxoimidazolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



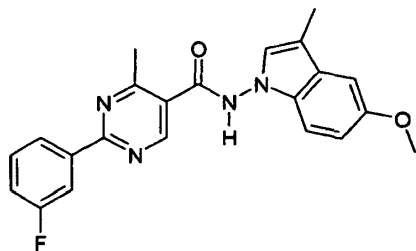
20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilamina, se prepara (2,4-dioxo-imidazolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (8%) en forma de un sólido. MS: 298 (M+H).

Ejemplo 124

25 (6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

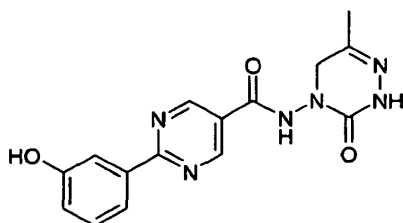


30 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 52 pero sustituyendo éster metílico del ácido 3-{3-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-propiónico por 6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-ilamina, se prepara (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (39%) en forma de un sólido. MS: 311 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1,98 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 7,45-7,63 (m, 3H), 8,50 (d, 2H), 9,24 (s, 2H).

Ejemplo 125**(5-Metoxi-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Etapa 1: Una disolución de *terc*-butóxido potásico (5,23 g, 46,62 mmol) y 5-metoxi-3-metilindol (3,41 g, 21,15 mmol) en DMF (20 ml) se agita a ta durante 45 min. Se añade una disolución de monocloroamina en éter (400 ml, 60 mmol) mediante un embudo de adición durante 15 min. La mezcla resultante se agita durante 2 h. El disolvente se retira y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10% en heptano para producir 5-metoxi-3-metil-indol-1-ilamina (1,42 g, 38%) en forma de un sólido. MS: 176 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,23 (m, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,64 (br s, 2 H), 3,86 (s, 3H), 2,26-2,25 (m, 3H).

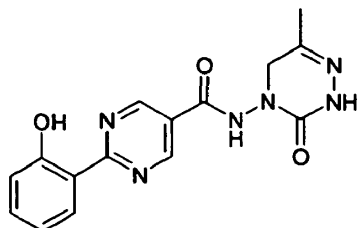
15 Etapa 2: Un vial para microondas (20 ml) se carga con ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (657 mg, 2,83 mmol), HOTT (1,16 g, 3,11 mmol), DIPEA (1,35 ml, 7,73 mmol) y DMF (6 ml). La mezcla se agita a 23°C en una atmósfera de N₂ durante 15 min. Se añade 5-metoxi-3-metil-indol-1-ilamina (456 mg, 2,59 mmol) y el vial se tapa. La mezcla resultante se calienta en un microondas (Biotage-Initiator) a 150°C durante 6 min. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 45% en heptano para producir (5-metoxi-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (327 mg, 32%) en forma de un sólido. MS: 391 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 11,75 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 126**(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

25 Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 1, pero sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico por ácido 3-hidroxifenilborónico, se prepara éster metílico del ácido 2-(3-hidroxifenil)-pirimidina-5-carboxílico.

30 Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 2, pero sustituyendo éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por éster metílico del ácido 3-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara ácido 2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico.

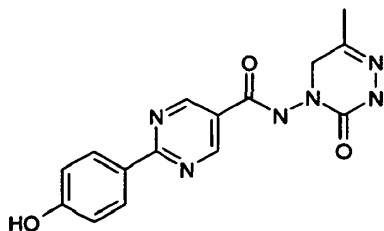
35 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 3, pero sustituyendo ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 327 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,91 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 9,25 (s, 2H), 9,71 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 11,05 (s, 1H). Cl₅₀ = 21 nM.

Ejemplo 127**(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

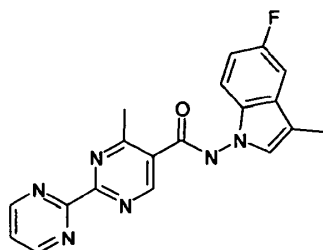
5 Etapa 1: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 1, pero sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico por ácido 2-hidroxifenilborónico, se prepara éster metílico del ácido 2-(2-hidroxifenil)-pirimidina-5-carboxílico.

Etapa 2: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 2, pero sustituyendo éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por éster metílico del ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico.

10 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 47, etapa 3, pero sustituyendo ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 327 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ= 1,91 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

Ejemplo 128**(6-Metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

20 Una mezcla de (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol), metanotiolato sódico (206 mg, 2,9 mmol) y DMF (2 ml) se agita a 110°C durante 6 h y después se enfría a ta. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica en una cromatografía HPLC de fase inversa para producir (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (32 mg). MS: 327 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,87 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,74 (m, 2H), 8,21 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 9,08 (s, 2H), 9,53 (s, 1H).

Ejemplo 129**(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico**

25 Etapa 1: Un matraz que contenía 2-cianopirimidina (16,6 g, 158 mmol), acetato amónico (14,6 g, 189,6 mmol), N-acetilcisteína (2,58 g, 15,8 mmol) y etanol (160 ml) se calienta a reflujo. Después de 1,25 h, la reacción se deja enfriar ligeramente (hasta aproximadamente 50°C) y se añaden terc-butóxido sódico (15,18 g, 158 mmol) y etanol (160 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añade éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (33,6 g, 181,7 mmol). Después, la reacción se calienta a reflujo durante 2 h más. Después, la reacción se deja enfriar a ta y se añade hidróxido sódico (12,6 g, 316 mmol) en agua (50 ml). Después de 2 h, la reacción se enfría en un baño de agua enfriada con hielo y el valor de pH de la reacción se ajusta a ~3 usando una disolución de HCl acuoso ~12 M. Después, la mezcla de reacción se reduce al vacío hasta alcanzar un volumen de ~100 ml. Se

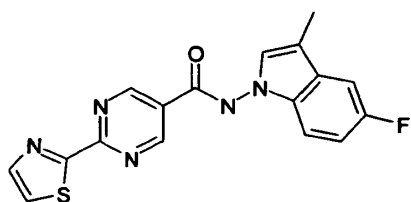
añade más cantidad de agua (100 ml) y la suspensión se enfría en un baño de agua enfriada con hielo, se filtra y los sólidos se lavan con la cantidad mínima de agua enfriada. Después, los sólidos se secan al vacío para producir ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (85%).

MS: 217 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,80 (s, 3H), 7,66 (t, 1H), 9,01 (d, 2H), 9,14 (s, 1H).

- 5 Etapa 2. Se combina ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (0,5 g, 2,31 mmol) con cloruro de 5-fluoro-3-metil-indol-1-il-amonio (464 mg, 2,31 mmol), N-metilmorfolina (233 mg, 2,31 mmol) y DMF (10 ml). La suspensión se agita durante 5 minutos a ta y después se añade cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (640 mg, 2,31 mmol). La reacción se calienta a 50°C durante 4 h. Después, la reacción se vierte en agua (50 ml) y la suspensión se enfría durante 2 h en el frigorífico y después se filtra. Después, los sólidos se suspenden en acetoneitrilo a 50°C durante 4 h, se enfrían y después se filtran para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (60%). MS: 363 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 2,27 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 7,07 (dt, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 9,05 (d, 2H), 9,29 (s, 1H), 11,9 (s, 1H). Cl₅₀ = 4,5 nM.
- 10

Ejemplo 130

- 15 (5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico



- Etapa 1: Un matraz se carga con 2-cianotiazol (6,7 g, 60,9 mmol), acetato amónico (5,63 g, 73 mmol), N-acetilcisteína (993 mg, 6,09 mmol) y metanol (60 ml). Después, la reacción se calienta a reflujo durante una noche. La reacción se reduce al vacío para producir un residuo que se usa en la siguiente etapa sin modificaciones adicionales.
- 20

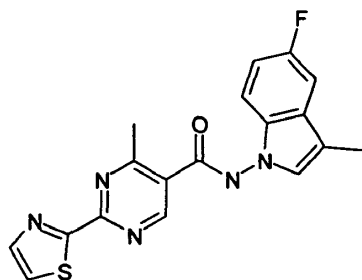
- Etapa 2: El residuo bruto de la Etapa 1 se suspende en DMF (100 ml). A esto se le añade 2-etoxicarbonil-3-oxo-but-1-en-1-olato sódico (13,86 g, 70 mmol). Después, la reacción se calienta a 100°C durante 1,5 h y después la mezcla se deja enfriar a ta. Después, la reacción se vierte en agua enfriada con hielo (1 l). La suspensión se filtra y el filtrado se extrae sucesivamente con DCM (100 ml) y EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran para producir un residuo (10,31 g).
- 25

- Etapa 3: El residuo de la Etapa 2 (6,26 g, 28,32 mmol) se combina con una disolución de hidróxido sódico (2,26 g, 56,65 mmol) en agua (90 ml) y metanol (90 ml) y se agita a ta durante una noche. El volumen de la disolución se reduce a la mitad al vacío y el valor del pH se ajusta a 3 con HCl acuoso (aproximadamente 12 M). El sólido se recoge por filtración y se seca al vacío para producir ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (56% en 3 etapas). MS: 208 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 8,11 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,32 (s, 2H).
- 30

- Etapa 4: Una mezcla de ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (50 mg, 0,244 mmol), cloruro de 5-fluoro-3-metil-indol-1-il-amonio (49 mg, 0,244 mmol) y diisopropiletilamina (31,5 mg, 0,244 mmol) en DMF (1 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (37 mg, 0,244 mmol). La reacción se calienta a 50°C durante 1,5 h y después se concentra al vacío. El residuo se recoge en DMSO-d⁶ y después se purifica por cromatografía HPLC C18 de fase inversa eluyendo con agua y acetoneitrilo que contiene tampón de TFA al 0,1% para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (58%). MS: 354 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 2,27 (s, 3H), 7,05 (dt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 9,42 (s, 2H), 12,12 (s, 1H).
- 35

Ejemplo 131

- 40 (5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico

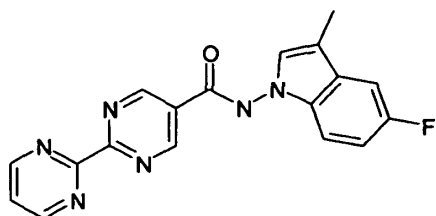


Etapa 1: Una disolución de 2-cianotiazol (1,55 g, 14,2 mmol) en MeOH (12 ml) se trata con N-acetilcisteína (234 mg, 1,42 mmol) y acetato amónico (1,5 g, 18,5 mmol) y se calienta en un microondas a 120°C durante 15 min. Después, la mezcla se trata con éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (3,2 g, 17,0 mmol) y KOt-Bu (2,2 g, 20 mmol) y se calienta en un microondas a 120°C durante 15 min más. Después, la mezcla se trata con una disolución de KOH (1,2 g, 20 mmol) en H₂O (5 ml) y se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se neutraliza con HCl acuoso concentrado. El precipitado se recoge por filtración y se seca para producir ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (1,95 g, 62%). MS: 222 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,77 (s, OH, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 2,81 (s, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (221 mg, 1 mmol), cloruro de 5-fluoro-3-metil-indol-1-il-amonio (200 mg, 1 mmol) y N-metilmorfolina (101 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (277 mg, 1 mmol) y la reacción se calienta a 50°C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se vierte en agua (50 ml). El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para proporcionar (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (68%). MS: 368 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,27 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 7,06 (dt, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 132

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido [2,2']bipirimidinil-5-carboxílico

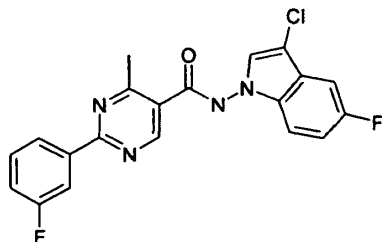


Etapa 1: Un recipiente a presión se carga con 2-cianopirimidina (7,88 g, 75 mmol), N-acetilcisteína (1,22 g, 7,5 mmol), acetato amónico (6,93 g, 90 mmol) y MeOH (75 ml). El recipiente se cierra herméticamente y se calienta a 110°C durante 1,5 h, y después se enfría a ta. A la mezcla de reacción se le añaden 2-etoxicarbonil-3-oxo-but-1-en-1-olato sódico (17 g, 86,25 mmol) y MeOH (75 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 h y después se enfría a ta. Se añaden NaOH (6 g, 150 mmol) y agua (80 ml). La mezcla se agita durante 30 min o hasta que el análisis por LC-MS indica la hidrólisis completa del éster intermedio. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajusta a ~3 con HCl acuoso concentrado (~12 M). El MeOH se evapora al vacío y el precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con la cantidad mínima de agua enfriada para producir ácido [2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (59%). MS: 203 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,71 (t, 1H), 9,06 (d, 2H), 9,40 (s, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de ácido [2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (166 mg, 0,82 mmol), cloruro de 5-fluoro-3-metil-indol-1-il-amonio (164 mg, 0,82 mmol) y DIPEA (106 mg, 0,82 mmol) en DMF (5 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (226 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 1,5 h y después se concentra al vacío. El residuo se recoge en DMSO- d⁶ y después se purifica por cromatografía HPLC C18 de fase inversa eluyendo con agua y acetonitrilo que contiene tampón de TFA al 0,1% para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido [2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (5%). MS: 349 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,27 (s, 3H), 7,05 (dt, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 9,07 (d, 2H), 9,51 (s, 2H), 12,17 (s, 1H).

Ejemplo 133

(3-Cloro-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

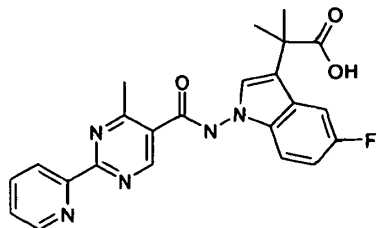


Una disolución de (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (300 mg, 0,824 mmol) en MeCN (20 ml) se trata con NCS (185 mg, 1,42 mmol) y la mezcla se agita a 60°C en un matraz cerrado herméticamente durante 2 h. Después, la mezcla se concentra, se diluye con Na₂S₂O₈ acuoso al 10% (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 20% en heptano para producir (3-cloro-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

(160 mg, 49%). MS: 399 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (m, 3), 6,76 (m, 1), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 134

Ácido 2-{5-fluoro-1-[4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil]-amino}-1H-indol-3-il}-2-metil-propiónico



5 Etapa 1: Una disolución de éster metílico del ácido (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acético (3 g, 14,8 mmol) en MeCN (25 ml) se trata con Boc₂O (4,3 g, 16,3 mmol) y DMAP (200 mg, 1,63 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 8% en heptano para producir éster *terc*-butílico del ácido 5-fluoro-3-metoxicarbonilmetil-indolo-1-carboxílico (1,6 g, 35%). MS: 371 (M+Na+ACN); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

10 Etapa 2: Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 5-fluoro-3-metoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico (1,6 g, 5,2 mmol) en 2-Me-THF (50 ml) a -78°C se trata con LDA (5,7 ml 1,8 M en THF, 10,4 mmol) y se agita durante 0,5 h. Se añade Mel (1,02 ml, 15,6 mmol) y la mezcla se calienta a 0°C durante 2 h. La mezcla se diluye con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster *terc*-butílico del ácido 5-fluoro-3-(1-metoxicarbonil-1-metil-etil)-indolo-1-carboxílico, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

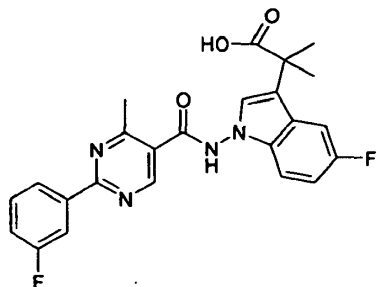
20 Etapa 3: Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 5-fluoro-3-(1-metoxicarbonil-1-metil-etil)-indolo-1-carboxílico (5,2 mmol) en MeOH (25 ml) se trata con K₂CO₃ (720 mg, 5,2 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluye con salmuera (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico (650 mg, 53%, 2 etapas), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 236 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

25 Etapa 4: Una suspensión de NaH (1,02 g, 25,5 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (25 ml) a 0°C se trata con éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico (400 mg, 1,7 mmol) y se agita a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (960 mg, 8,5 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 5: Una disolución de éster metílico del ácido 2-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico (0,85 mmol) y ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (201 mg, 0,935 mmol) en DMF (8,5 ml) se agita a 40°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (246 mg, 0,89 mmol) y se agita a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-{5-fluoro-1-[4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil]-amino}-1H-indol-3-il}-2-metil-propiónico, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa 6: Una disolución de éster metílico del ácido 2-{5-fluoro-1-[4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil]-amino}-1H-indol-3-il}-2-metil-propiónico (0,85 mmol) en MeOH (5 ml) se trata con NaOH acuoso al 10% (2 ml) y se agita a ta durante una noche. Después, la mezcla se concentra, se diluye con EtOAc (50 ml) y se extrae con NaOH acuoso al 10% (3 x 50 ml). La capa acuosa se acidifica con HCl acuoso 12 M y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura con Et₂O para producir ácido 2-{5-fluoro-1-[4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil]-amino}-1H-indol-3-il}-2-metil-propiónico (100 mg, 27%, 3 etapas). MS: 434 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

45

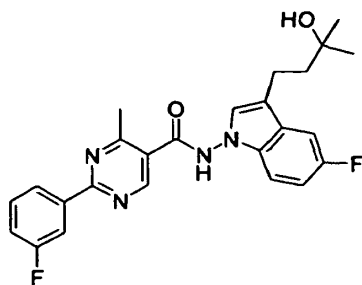
Ejemplo 135**Ácido 2-(5-fluoro-1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico**

5 Etapa 1: Una disolución de éster metílico del ácido 2-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico (0,85 mmol) y ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (217 mg, 0,935 mmol) en DMF (8,5 ml) se agita a 40°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (246 mg, 0,89 mmol) y se agita a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 2: Una disolución de éster metílico del ácido 2-{5-fluoro-1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico (0,85 mmol) en MeOH (5 ml) se trata con NaOH acuoso al 10% (2 ml) y se agita a ta durante una noche. Después, la mezcla se concentra, se diluye con EtOAc (50 ml) y se extrae con NaOH acuoso al 10% (3 x 50 ml). La capa acuosa se acidifica con HCl 12 M y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura con Et₂O para producir ácido 2-(5-fluoro-1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico (139 mg). MS: 451 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). Cl₅₀ = 7 nM.

Ejemplo 136

20 **[5-Fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**



25 Etapa 1: Una disolución de 5-fluoroindol (10,5 g, 78 mmol) en MeCN (150 ml) a 0°C se trata con metil vinil cetona (9,5 ml, 117 mmol) y Sc(OTf)₃ (383 mg, 0,78 mmol) y se agita durante 1 h. Después, la mezcla se agita durante 6 h más a ta. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 50% en heptano para producir 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-butan-2-ona (11,1 g, 70%).

30 Etapa 2: Una disolución de 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-butan-2-ona (11,1 g, 54,1 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se trata con MeMgBr (54,1 ml, 3 M en THF, 162,3 mmol), se agita a 0°C durante 2 h y se calienta a ta durante una noche. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se trata con NH₄Cl sólido (3 g) y se extrae con EtOAc (3 x 120 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 60% en heptano para producir 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol (3,07 g, 26%). MS: 222 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (s, NH, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).

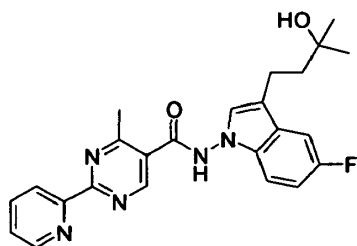
35 Etapa 3: Una suspensión de NaH (8,1 g, 204 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (100 ml) a 0°C se trata con 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol (3 g, 13,6 mmol) y se agita a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (7,7 g, 68 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice para producir 4-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol, que se usa en la siguiente etapa sin

purificación adicional. MS: 237 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,71 (s, NH₂, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

5 Etapa 4: Una disolución de ácido (278 mg, 1,2 mmol) y 4-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol (1,2 mmol) en DMF (10 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (331 mg, 1,2 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 50% en heptano para producir [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (330 mg, 61%). MS: 451 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,91 (s, OH, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 137

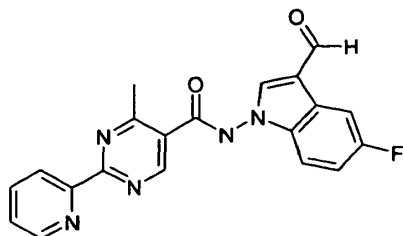
[5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



15 Una disolución de ácido 2-(2-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (516 mg, 4 mmol) y 4-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol (566 mg, 4 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (662 mg, 4 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 4% - 10% en DCM para producir [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (450 mg, 44%). MS: 434 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 4,29 (s, OH, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 120 (s, 6H).

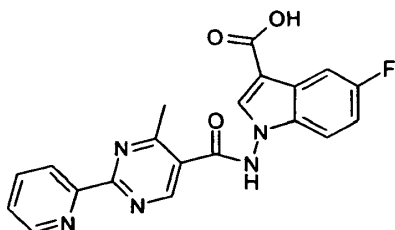
Ejemplo 138

(5-Fluoro-3-formil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



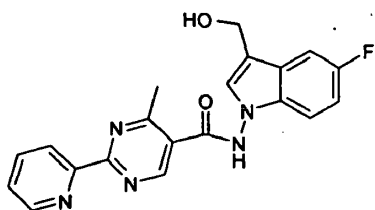
25 Una disolución de (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (250 mg, 0,55 mmol) en H₂O (5,5 ml) se trata con DDQ (369 mg, 1,6 mmol) en EtOAc (0,5 ml) y se agita a ta durante 2 h. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con salmuera (50 ml) y se extrae con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 50 ml). La capa acuosa se acidifica a pH 2 con HCl (conc.) y se lava con Et₂O (50 ml). La capa acuosa se neutraliza con NaOH acuoso al 10% y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por trituración en Et₂O para producir (5-fluoro-3-formil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (87 mg, 43%). MS: 376 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, NH, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,34 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

35

Ejemplo 139**Ácido 5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indolo-3-carboxílico**

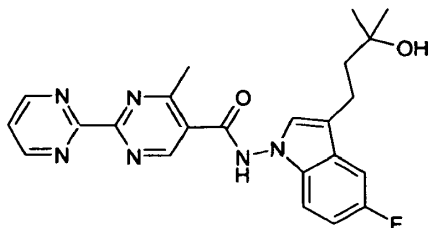
- 5 Etapa 1: Una disolución de éster metílico del ácido 5-fluoro-1H-indolo-3-carboxílico (510 mg, 2,6 mmol) en NMP (6,5 ml) a ta se trata con KOt-Bu (342 mg, 2,9 mmol) y se agita a ta durante 0,5 h. Se añade una disolución de ácido O-amino-4-nitrobenzoico (558 mg, 3,0 mmol) en NMP (2,5 ml) y la mezcla se agita durante 3 h. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con NaHCO₃ acuoso al 10% (50 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-carboxílico, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(2-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (559 mg, 2,6 mmol) y éster metílico del ácido 1-amino-5-fluoro-1H-indolo-3-carboxílico (540 mg, 2,6 mmol) en DMF (25 ml) se agita a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (718 mg, 2,6 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% - 10%
- 15 en DCM para producir éster metílico del ácido 5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indolo-3-carboxílico.

20 Etapa 3: Una disolución de éster metílico del ácido 5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indolo-3-carboxílico (2,6 mmol) en MeOH (10 ml) se trata con una disolución acuosa de KOH (500 mg, 8,9 mmol) en H₂O (200 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y se extrae con KOH acuoso al 1% (3 x 50 ml). La capa acuosa combinada se neutraliza con HCl (conc.) y el precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir ácido 5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indolo-3-carboxílico (195 mg, 19%, 3 etapas). MS: 392 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,44 (s, OH, 1H), 12,31 (s, NH, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).

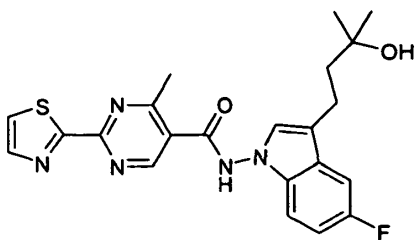
Ejemplo 140**(5-Fluoro-3-hidroximetil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

- 30 Una disolución de (5-fluoro-3-formil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (230 mg, 0,614 mmol) en MeOH (10 ml) se trata con NaBH₄ (233 mg, 6,14 mmol) y se agita a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y H₂O, se neutraliza con HCl (conc.) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con MeCN al 20% - 100% en H₂O para producir (5-fluoro-3-hidroximetil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (90 mg, 8%). MS: 378 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,92 (s, NH, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 5,00 (t, OH, 1H), 4,66 (d, 2H), 2,78 (s, 3H).
- 35

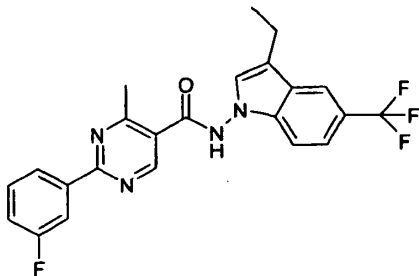
40

Ejemplo 141**[5-Fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico**

5 Una disolución de ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (300 mg, 1,38 mmol) y 4-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol (325 mg, 1,38 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (380 mg, 1,38 mmol) y se agita a 50°C durante h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0% - 7% en DCM para producir [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (200 mg, 33%). MS: 435 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,26 (s, 1H), 9,09 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 142**[5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico.**

15 Una disolución de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (300 mg, 1,36 mmol) y 4-(1-amino-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metil-butan-2-ol (325 mg, 1,38 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (380 mg, 1,38 mmol) y se agita a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0% - 7% en DCM para producir [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-tiazol-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (155 mg, 26%). MS: 440 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 4,31 (s, OH, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,20 (s, 6H). Cl₅₀ = 5 nM.

Ejemplo 143**(3-Etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

25 Etapa 1: Una disolución de 2-yodo-4-trifluorometil-fenilamina (10 g, 34,8 mmol) en DCM (100 ml) se trata con TFAA (5,55 ml, 41,8 mmol) y piridina (3,4 ml, 41,8 mmol) y se agita a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con H₂O (150 ml) y se extrae con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se diluye con MeCN (100 ml), se trata con bromuro de *trans*-crotilo (5,4 ml, 52,2 mmol) y K₂CO₃ (9,6 g, 69,6 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría, se filtra a través de una capa de Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% - 10% en heptano para producir N-but-2-enil-2,2,2-trifluoro-N-(2-yodo-4-trifluorometil-fenil)-acetamida (12,7 g, 84%). MS: 438 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,52 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 1,68 (d, 3H).

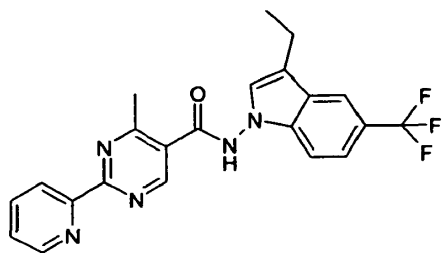
Etapa 2: Una disolución de N-but-2-enil-2,2,2-trifluoro-N-(2-yodo-4-trifluorometil-fenil)-acetamida (12,7 g, 29 mmol) en DMF (60 ml) se trata con *n*-Bu₄NCl (8,8 g, 32 mmol) y Pd(OAc)₂ (131 mg, 0,58 mmol) y se agita a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfría a ta, se diluye con EtOAc (150 ml), se filtra a través de una capa de gel de sílice y se lava con HCl 1 M (150 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 30% en heptano para producir 3-etil-5-trifluorometil-1H-indol (2,6 g, 42%). MS: 214 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, NH, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 2,81 (c, 2H), 1,34 (t, 3H).

Etapa 3: Una suspensión de NaH (7 g, 176 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (50 ml) a 0°C se trata con 3-etil-5-trifluorometil-1H-indol (2,4 g, 11,3 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (6,6 g, 59 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 50% en heptano para producir 3-etil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (1,3 g, 50%). MS: 229 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,74 (s, NH₂, 2H), 2,77 (c, 2H), 1,31 (t, 3H).

Etapa 4: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (232 mg, 1,0 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (228 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (276 mg, 1 mmol) y se agita a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (240 mg, 54%). MS: 443 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 2,84 (q, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

Ejemplo 144

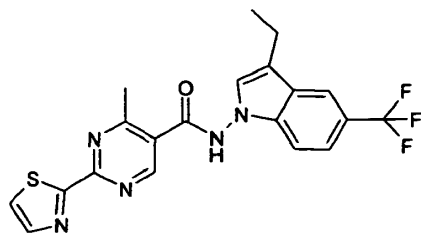
(3-Etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



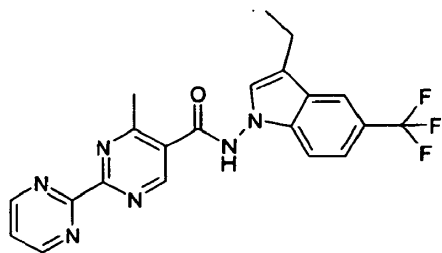
Una disolución de ácido 2-(2-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (215 mg, 1 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (228 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (276 mg, 1 mmol) y se agita a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (235 mg, 55%). MS: 426 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 2,82 (q, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

Ejemplo 145

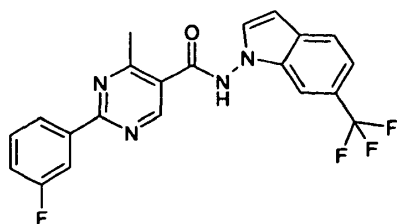
(3-Etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Una disolución de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (221 mg, 1 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (228 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (276 mg, 1 mmol) y se agita a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (250 mg, 58%). MS: 432 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,07 (s, NH, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74 (c, 2H), 1,29 (t, 3H).

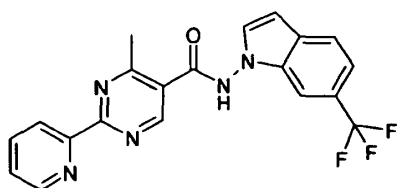
Ejemplo 146**(3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico**

Una disolución de ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (216 mg, 1 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (228 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (276 mg, 1 mmol) y se agita a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío. El sólido se tritura en Et₂O para producir (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (100 mg, 23%). MS: 427 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,11 (s, NH, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,07 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 2,80 (c, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). Cl₅₀ = 8 nM.

Ejemplo 147**(6-Trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

Etapa 1: Una suspensión de NaH (6,5 g, 162 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (54 ml) a 0°C se trata con 6-trifluorometilindol (2,0 g, 10,8 mmol) y se agita a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (6,1 g, 54 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se extrae con Et₂O (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 30% en heptano para producir 6-trifluorometil-indol-1-ilamina (1,79 g, 83%). MS: 201 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,83 (s, NH₂, 2H).

Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (278 mg, 1,2 mmol) y 6-trifluorometil-indol-1-ilamina (200 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con Et₂O/heptano durante una noche. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (180 mg, 44%). MS: 415 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,09 (s, NH, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 2,79 (s, 3H).

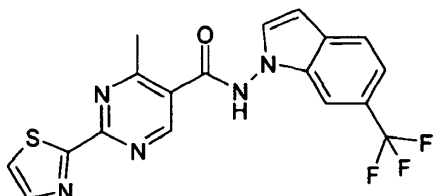
Ejemplo 148**(6-Trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

Una disolución de ácido 2-(2-piridin-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (258 mg, 1,2 mmol) y 6-trifluorometil-indol-1-ilamina (200 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se

tritura con Et₂O/heptano durante una noche. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (160 mg, 40%). MS: 398 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s, NH, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,80 (s, 3H).

5 **Ejemplo 149**

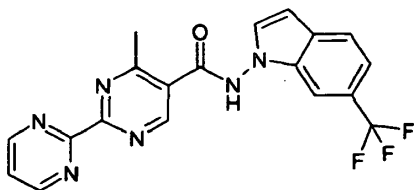
(6-Trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Una disolución de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (265 mg, 1,2 mmol) y 6-trifluorometil-indol-1-ilamina (200 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con Et₂O/heptano durante una noche. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (160 mg, 40%). MS: 404 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,12 (s, NH, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 2,77 (s, 3H).

Ejemplo 150

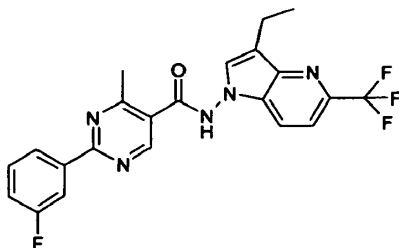
(6-Trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico



Una disolución de ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (259 mg, 1,2 mmol) y 6-trifluorometil-indol-1-ilamina (200 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con Et₂O/heptano durante una noche. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (100 mg, 25%). MS: 399 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,16 (s, NH, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,06 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo 151

(3-Etil-5-trifluorometil-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Una disolución de 2-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (5.09 g, 17,7 mmol) en DCM (50 ml) se trata con TFAA (3 ml, 21,2 mmol) y piridina (1,7 ml, 21,2 mmol) y se agita a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con H₂O (150 ml) y se extrae con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se diluye con MeCN (50 ml), se trata con bromuro de trans-crotilo (2,8 ml, 26,6 mmol) y K₂CO₃ (4,7 g, 34,4 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% - 25% en heptano para producir N-but-2-enil-2,2,2-trifluoro-N-(2-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetamida (5,5 g, 71%). MS:

439 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,52 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,68 (d, 3H).

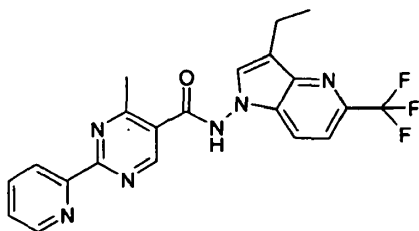
5 Etapa 2: Una disolución de *N*-but-2-enil-2,2,2-trifluoro-*N*-(2-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetamida (5,2 g, 11,9 mmol) en DMF (24 ml) se trata con *n*-Bu₄NCl (3,6 g, 13,1 mmol) y Pd(OAc)₂ (107 mg, 0,48 mmol) y se agita a 100°C durante 1 h. Se añade H₂O (10 ml) y la mezcla se enfría a ta y se filtra a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se extrae con EtOAc/heptano (3 x 50 ml) (1:1). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% - 50% en heptano para producir 3-etil-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (2,2 g, 86%). MS: 215 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (s, NH, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 2,93 (c, 2H), 1,36 (t, 3H).

10 Etapa 3: Una suspensión de NaH (4,65 g, 116 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (40 ml) a 0°C se trata con 3-etil-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (2 g, 7,75 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (4,4 g, 38,8 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se trata con NH₄Cl sólido (3 g) y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se extrae con Et₂O (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% - 50% en heptano para producir 3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,5 g, 84%). MS: 230 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,97 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,12 (s, NH₂, 2H), 2,78 (c, 2H), 1,28 (t, 3H).

20 Etapa 4: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (278 mg, 1,1 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (230 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante una noche. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 10 min. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (195 mg, 44%). MS: 444 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,16 (s, NH, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 2,83 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 152

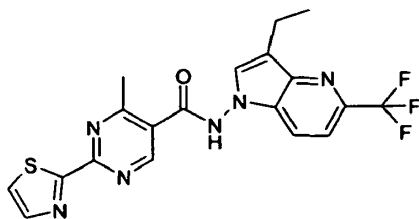
(3-Etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



30 Una disolución de ácido 2-(2-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (258 mg, 1,1 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (230 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante una noche. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 10 min. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (175 mg, 41%). MS: 427 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,18 (s, NH, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 2,81 (c, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 153

(3-Etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico

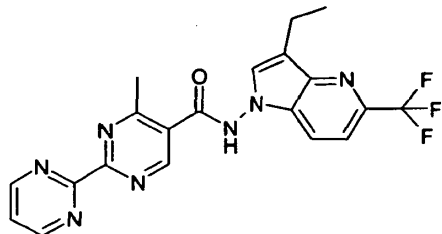


40 Una disolución de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (88 mg, 0,40 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (89 mg, 0,40 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (113 mg, 0,41 mmol) y se agita a 50°C durante una noche. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 10 min. El precipitado se recoge por filtración, se lava con H₂O (50 ml) y heptano (50 ml) y se seca al vacío para producir (3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-

tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (75 mg, 40%). MS: 433 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,19 (s, NH, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 2,83 (c, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 154

(3-Etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico

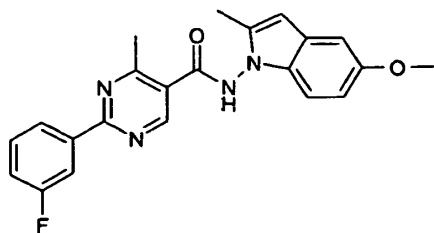


5 Una disolución de ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (259 mg, 1,2 mmol) y 3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (230 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se trata con DMTMM (290 mg, 1,05 mmol) y se agita a 50°C durante una noche. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío.

10 El residuo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con MeCN al 20% - 100% en H₂O para producir (3-etil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (230 mg, 54%). MS: 428 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 9,05 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 2,83 (c, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

Ejemplo 155

(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

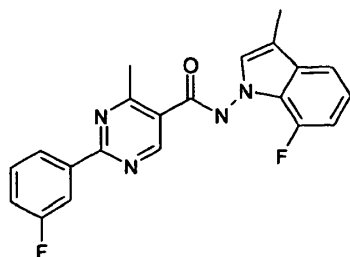


Etapa 1: Una suspensión de NaH (1,25 g, 51 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (47 ml) a 0°C se trata con 5-metoxi-2-metilindol (500 mg, 3,1 mmol) y se agita a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (1,92 g, 17,0 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 5-metoxi-2-metil-indol-1-ilamina, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (719 mg, 3,1 mmol) y 5-metoxi-2-metil-indol-1-ilamina (550 mg, 3,1 mmol) en DMF (4 ml) se agita a 50°C durante 15 min. La mezcla se trata con DMTMM (856 mg, 3,1 mmol) y se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en heptano para producir (5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (180 mg, 15%, 2 etapas). MS: 391 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 156

(7-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

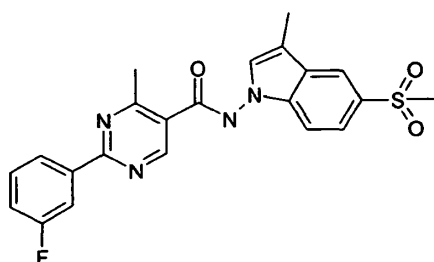


Etapa 1: Una suspensión de NaH (805 mg, 20,1 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (5 ml) a 0°C se trata con 7-fluoro-3-metilindol (200 mg, 1,34 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (757 mg, 6,7 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 7-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,34 mmol) y 7-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (342 mg, 1,47 mmol) en DMF (15 ml) se agita a 50°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (407 mg, 1,47 mmol) y se agita a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con Et₂O (50 ml) y se lava con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 0% -100% en EtOAc para producir 7-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (241 mg, 48%). MS: 379 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 157

(5-Metanosulfonil-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



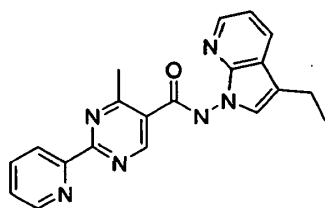
Etapa 1: Una disolución de alil-(2-yodo-4-metanosulfonil-fenil)-amina (1,43 g, 4,1 mmol) en DMF (20 ml) se trata con *n*-Bu₄NCl (1,47 g, 5,32 mmol) y Pd(OAc)₂ (56,6 mg, 0,2 mmol) y se agita a 100°C durante 1 h. Se añade HCl (5,3 ml, 3 M) y la mezcla se enfría a ta, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60% en heptano para producir 5-metanosulfonil-3-metil-1H-indol (370 mg, 43%).

Etapa 2: Una suspensión de NaH (1,06 g, 26,6 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (15 ml) a 0°C se trata con 5-metanosulfonil-3-metil-1H-indol (370 mg, 1,77 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (1 g, 8,85 mmol) y se calienta a ta durante una noche. Después, la mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 5-metanosulfonil-3-metil-indol-1-ilamina, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,77 mmol) y 5-metanosulfonil-3-metil-indol-1-ilamina (452 mg, 1,95 mmol) en DMF (15 ml) se agita a ta durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (538 mg, 1,95 mmol) y se agita a 60°C durante 1,5 h. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% 100% en heptano y después por trituración en Et₂O para producir (5-metanosulfonil-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (106 mg, 14%). MS: 439 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 158

Sal del ácido trifluoroacético de (3-etil-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: (Ref.: J. Org. Chem. 2002, 67, 6226-6227) Se añade 7-azaindol (5 g, 42,3 mmol) a una suspensión agitada de AlCl₃ (22,6 g, 169 mmol) en DCM (300 ml). Después de agitar a ta durante 1 h, se añade gota a gota cloruro de acetilo (13,3 g, 169 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 18 h. La mezcla se enfría a 0°C, se inactiva con

MeOH (150 ml) y se agita durante 1 h. A la mezcla se le añade gel de sílice, los disolventes se retiran al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (1,6 g). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CH_3OD): δ 8,93 (d, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,50 (t, 1H), 3,30 (s, 3H).

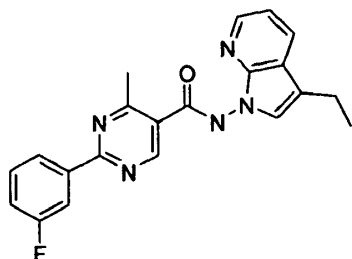
5 Etapa 2: A una disolución de 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (1,34 g, 8,38 mmol) en TFA (25 ml) se le añade trietilsilano (6,09 g, 52,4 mmol) y se agita a ta durante 18 h. La mezcla se concentra, se diluye con una disolución acuosa 2 N de KOH y se extrae tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se seca (Na_2SO_4), se filtra y se evapora. El residuo resultante se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,91 g). MS: 147 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,23 (s ancho, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 2,80 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

10 Etapa 3: Se disuelven 3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,91 g, 6,2 mmol) y KOtBu (1,39 g, 12,4 mmol) en DMF (28 ml) y la mezcla se agita durante 2 h a ta. Mientras se rocía vigorosamente con nitrógeno, se añade en porciones NH_2Cl (92 ml 0,15 M en éter). La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h. La mezcla se enfría a 0°C y después se inactiva con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2,7 g) en agua (50 ml). Después de dejar en reposo a ta durante 18 h, la mezcla se concentra, se tritura en DCM y se filtra. El filtrado se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-amina (380 mg). MS: 162 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 4,96 (s ancho, 2H), 2,76 (c, 2H), 1,33 (t, 3H).

15 Etapa 4. Una mezcla de 3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (126 mg, 0,78 mmol), ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (168 mg, 0,78 mmol), HATU (356 mg, 0,936 mmol) y DIPEA (302 mg, 2,34 mmol) en DMF (4 ml) se calienta a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía primero a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM. El producto resultante se cromatografía de nuevo usando HPLC de fase inversa eluyendo con TFA al 0,1% en agua y acetonitrilo para producir sal del ácido trifluoroacético de (3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (29 mg). MS: 359 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 9,45 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,19-8,08 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85 (c, 2H), 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 159

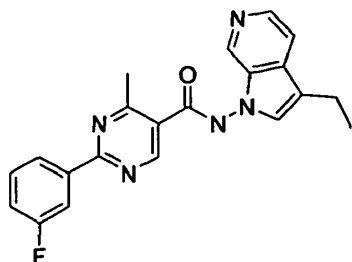
(3-Etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



30 Una mezcla de 3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (126 mg, 0,78 mmol), ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (180 mg, 0,78 mmol), HATU (356 mg, 0,936 mmol) y DIPEA (302 mg, 2,34 mmol) en DMF (4 ml) se calienta a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en heptano para producir (3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (128 mg). MS: 376 (M+H); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10 (s, 1H), 8,25-8,33 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (c, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,75 (c, 2H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 160

(3-Etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

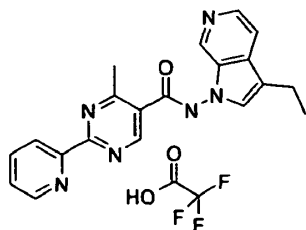


40 Una mezcla de 3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (93 mg, 0,577 mmol), ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (134 mg, 0,757 mmol), HATU (263 mg, 0,692 mmol) y DIPEA (223 mg, 1,73 mmol) en DMF (3 ml) se

calienta a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en heptano para producir (3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (86 mg). MS: 376 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15-8,26 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 2,80-2,90 (m, 5 H), 1,38 (t, 3H). Cl₅₀ = 7 nM.

Ejemplo 161

Sal del ácido trifluoroacético de (3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

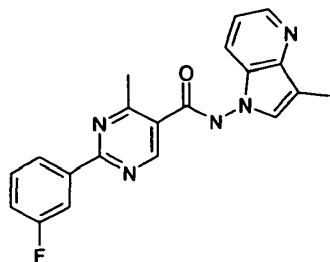


Etapa 1: (Ref.: J. Org. Chem. 2002, 67, 6226-6227) Se añade 6-azaindol (2,5 g, 21,25 mmol) a una suspensión agitada de AlCl₃ (11,3 g, 84,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml). Después de agitar a ta durante 1 h, se añade gota a gota cloruro de acetilo (6,65 g, 84,5 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 18 h. La mezcla se enfría a 0°C, se inactiva con MeOH (75 ml) y se agita durante 1 h. A la mezcla se le añaden gel de sílice (40 ml), MeOH y DCM, los disolventes se retiran al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-etanona (1,52 g, 45%). MS: 161 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,20 (s, 1H), 8,95 (s, H), 7,82 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,43 (d, 1-H), 2,64 (s, 3H).

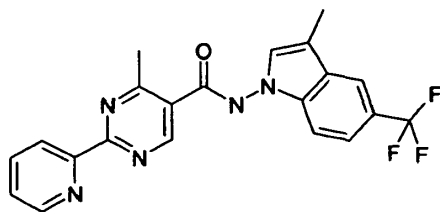
Etapa 2: A una disolución de 1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-etanona (1,53 g, 9,55 mmol) en TFA (29 ml) se le añade trietilsilano (6,88 g, 59,21 mmol) y se agita a ta durante 18 h. La mezcla se concentra y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con KOH acuoso 2 N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora. El residuo resultante se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-etil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,35 g, 97%). MS: 147 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,3 (ancho, N-H) 9,46 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71-7,88 (m, 2H), 2,88 (c, 2H), 1,39 (t, 3H).

Etapa 3: Se disuelven 3-etil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,21 g, 8,29 mmol) y KOtBu (1,86 g, 16,57 mmol) en DMF (47 ml) y la mezcla se agita durante 2 h a ta. Mientras se purga vigorosamente con nitrógeno, se añade en porciones NH₂Cl (101 ml 0,15 M en éter). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h. Después, la mezcla se enfría a 0°C y se inactiva con Na₂S₂O₃ (4,3 g) en agua (80 ml). Después de dejar en reposo a ta durante 2 días, las capas se separan. A la capa acuosa se le añade salmuera y después se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se secan (Na₂SO₄) para dar una mezcla de 3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamina y material de partida. Esta mezcla se purifica por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamina (93 mg). La mezcla restante del material de partida y el producto se recoge y se disuelve en DCM. Esta disolución se enfría a 0°C y se carga con BOC₂O (164 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir más cantidad de 3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamina (145 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,75 (c, 2H), 1,35(t, 3H).

Etapa 4. Una mezcla de 3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamina (122 mg, 0,757 mmol), ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (163 mg, 0,757 mmol), HATU (356 mg, 0,936 mmol) y DIPEA (294 mg, 2,27 mmol) en DMF (4 ml) se calienta a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM. El producto resultante se cromatografía de nuevo usando HPLC de fase inversa eluyendo con TFA al 0,1% en agua y acetonitrilo para producir sal del ácido trifluoroacético de (3-etil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (42 mg, 9,5%). MS: 359 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,43 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,45 (t, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 2,86 (c, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo 162**(3-Metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Una mezcla de 3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (75% de pureza) (240 mg, 1,63 mmol), ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (379 mg, 1,63 mmol), HATU (744 mg, 1,96 mmol) y DIPEA (388 mg, 4,89 mmol) en DMF (5 ml) se calienta a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM. El producto resultante se recristaliza con éter para producir (3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (197 mg, 44%). MS: 362 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,14 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Cl₅₀ = 2 nM.

Ejemplo 163**(3-Metil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

15 Etapa 1: A una mezcla de 2-yodo-4-trifluorometil-anilina (5 g, 17,4 mmol), KOt-Bu (2,05 g, 18,3 mmol) y THF (200 ml) a -78°C se le añade bromuro de alilo (2,21 g, 18,3 mmol). La mezcla resultante se calienta a ta y se agita durante 18 h. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en heptano para producir alil-(2-yodo-4-trifluorometil-fenil)-amina (1,9 g, 33%). MS 328 (M + H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,88-6,02 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,72(s ancho, 1H), 3,90 (s, 2H).

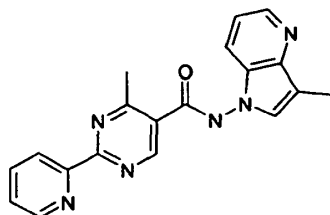
20 Etapa 2: Una mezcla de alil-(2-yodo-4-trifluorometil-fenil)-amina (1,75 g, 5,35 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (1,68 g, 5,35 mmol), acetato de paladio (120 mg, 0,54 mmol) y carbonato potásico (2,22 g, 16,0 mmol) en DMF (50 ml) se calienta a 80°C durante 1,5 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir 3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (401 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,09 (s ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

25 Etapa 3: Se añade en porciones NaH al 60% (1,21 g, 30,2 mmol) a una disolución agitada de 3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (400 mg, 2,01 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h. se añade en porciones HOSA (1,14 g, 10,0 mmol) a 0°C y la mezcla se deja calentar a ta durante 2 h. La reacción se interrumpe con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrae tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir 3-metil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (223 mg, 52%). MS: 215 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

30 Etapa 4: Una mezcla de 3-metil-5-trifluorometil-indol-1-ilamina (223 mg, 1,04 mmol), ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (224 g, 1,04 mmol), HATU (475 mg, 1,25 mmol) y DIPEA (404 mg 3,13 mmol) se agita en DMF a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir (3-metil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (122 mg, 28%). MS: 412 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,29 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

35

40

Ejemplo 164**(3-Metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

5 Etapa 1: A una disolución de 3-amino-2-cloropiridina (5 g, 38,9 mmol) en THF (35 ml) se le añade NaHMDS 2 M en THF (38,9 ml, 77,8 mmol). Después de agitar a ta durante 15 min, se añade en una porción BOC₂O (7,7 g, 35,6 mmol) en THF (20 ml) y después la mezcla se agita durante 5 h a ta. Se añade HCl acuoso al 0,1%. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en heptano para producir éster terc-butílico del ácido (2-cloro-piridin-3-il)-carbámico (7,18 g, 89%). MS: 229 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,02 (s ancho, 1H), 1,55 (s, 9H).

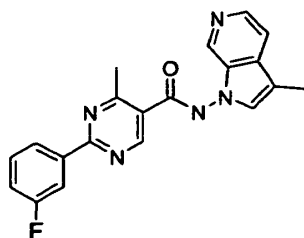
15 Etapa 2: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (2-cloro-piridin-3-il)-carbámico (7 g, 30,7 mmol), bromuro de alilo (5,26 g, 40,8 mmol) y carbonato de cesio (20,8 g, 63,8 mmol) en DMF (280 ml) se calienta a 60°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para producir éster terc-butílico del ácido alil-(2-cloro-piridin-3-il)-carbámico (8,03 g, 98%), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 3: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido alil-(2-cloro-piridin-3-il)-carbámico (8,03 g, 30 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (9,4 g, 30 mmol), acetato de paladio (673 mg, 3 mmol) y carbonato potásico (12,4 g, 3 mmol) en DMF (300 ml) se calienta a 80°C durante 1,5 h. La reacción se interrumpe con DCM y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir éster terc-butílico del ácido 3-metil-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido 3-metileno-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxílico (1,58 g).

25 Etapa 4: Después, la mezcla anterior se agita en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) a ta durante 3 h. La reacción se concentra y se añaden una disolución acuosa 2 M de KOH y DCM. El precipitado se recoge por filtración para producir la sal potásica de 3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1 g, 20%). MS: 133 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H).

30 Etapa 5: Una mezcla de la sal potásica de 3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1 g, 5,88 mmol) y KOtBu (660 mg, 5,88 mmol) en DMF (26 ml) se purga con N₂ y se agita a ta durante 2 h. Se añade cloramina en éter (0,15 M, 29 ml) y la mezcla se agita durante 45 min. La reacción se enfría a 0°C, se añade Na₂S₂O₃ (3,4 g) en agua (70 ml) y la mezcla se agita durante 15 min. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se tritura con DCM y después se filtra. El filtrado se lava con KOH acuoso 2 M, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir una mezcla de material de partida y 3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il amina (839 mg, ~64%, pureza de ~66% en mol), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 6: Una mezcla de 3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (839 mg, 5,71 mmol), ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (1,32 g, 6,13 mmol), HATU (2,6 g, 6,85 mmol) y DIPEA (2,21 g, 17,1 mmol) en DMF (17 ml) se agita a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y éter. La capa de agua se concentra al vacío. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM, MeOH y trietilamina (9,5: 0,5: 0,05) para producir (3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (134 mg). MS: 345 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

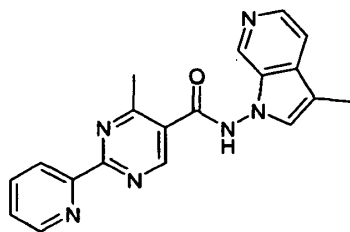
Ejemplo 165**(3-Metil-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

Etapa 1: Se añade en porciones hidruro sódico al 60% (6,69 g, 167 mmol) a una disolución agitada de 3-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridina (1,47 g, 11,2 mmol) en DMF (33 ml) a 0°C durante 1 h. Se añade en porciones ácido hidroxilamina-O-sulfónico (6,3 g, 55,8 mmol) a 0°C y se agita durante 2 h a 0°C. La mezcla de reacción se inactiva a 0°C con agua y se concentra al vacío para retirar la DMF. El residuo se tritura en DCM. El sólido se retira por filtración y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-metil-pirrolol[2,3-c]piridin-1-ilamina (1 g, 61%). MS: 148 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de 3-metil-pirrolol[2,3-c]piridin-1-ilamina (224 mg, 1,53 mmol), ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (354 mg, 1,53 mmol), HATU (693 mg, 1,82 mmol) y DIPEA (593 mg, 4,59 mmol) en DMF (8 ml) se agita a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en heptano para producir (3-metil-pirrolol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (55 mg). MS: 362 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

15 **Ejemplo 166**

(3-Metil-pirrolol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A una disolución de 3-amino-4-cloropiridina (6,56 g 51 mmol) en THF (46 ml) se le añade NaHMDS 2 M en THF (50 ml, 100 mmol). Después de agitar a ta durante 15 min, se añade en una porción BOC₂O (10,1 g, 46,4 mmol) en THF (26 ml) y la mezcla se agita durante 3 h a ta. Se añade HCl acuoso al 0,1% (590 ml). La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en heptano para producir éster terc-butílico del ácido (4-cloro-piridin-3-il)-carbámico (6,78 g, 76%). MS: 229 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,38 (ms, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (4-cloro-piridin-3-il)-carbámico (6,78 g, 29,7 mmol), bromuro de alilo (5,1 g, 40,8 mmol) y carbonato de cesio (20,1 g, 61,8 mmol) en DMF (200 ml) se calienta a 60°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir éster terc-butílico del ácido alil-(4-cloro-piridin-3-il)-carbámico (5,66 g, 71%). MS: 269 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,80-5,98 (m, 1H), 4,35-4,51 (m, 1H), 3,90-4,07 (m, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido alil-(4-cloro-piridin-3-il)-carbámico (7,68 g, 28,7 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (9,0 g, 28,7 mmol), acetato de paladio (643 mg, 2,87 mmol) y carbonato potásico (11,9 g, 86,0 mmol) en DMF (200 ml) se calienta a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava tres veces con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-metil-pirrolol[2,3-c]piridina-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido 3-metilen-2,3-dihidropirrolol[2,3-c]piridina-1-carboxílico (total 3,1 g).

Etapa 4: La mezcla anterior se agita en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) a ta durante 18 h y después se concentra al vacío. Se añade KOH acuoso 2 M. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridina (1,98 g, 69%). MS: 133 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (s, 1H) 2,36 (s, 2H).

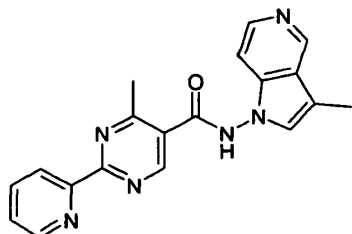
Etapa 5: Una mezcla de 3-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridina (1,21 g, 9,16 mmol) y KOtBu (2,05 g, 18,3 mmol) en DMF (41 ml) se purga con N₂ y se agita a ta durante 2 h. Se añade cloramina en éter (0,15 M, 92 ml) y la mezcla se agita durante 20 min. La reacción se enfría a 0°C y se añade una disolución de Na₂S₂O₃ (5 g) en agua (80 ml). La mezcla se agita durante 10 min y después se concentra al vacío. El residuo se tritura en DCM y se filtra. Se añade DCM, se enfría a 0°C y se carga con BOC₂O (541 mg, 2,48 mmol). La mezcla resultante se separa por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-metil-pirrolol[2,3-c]piridin-1-il amina (468 mg, 35%). MS: 148 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 6: Una mezcla de 3-metil-pirrolol[2,3-c]piridin-1-ilamina (467 mg, 3,18 mmol), ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (683 g, 3,18 mmol), HATU (1,45 g, 3,81 mmol) y DIPEA (1,23 g 9,54 mmol) en DMF (10 ml)

se agita a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se añaden NaHCO₃ (320 mg, 3,81 mmol) y EtOAc. El sólido resultante se recoge por filtración y después se tritura con agua caliente. La mezcla se filtra de nuevo y el sólido se seca al vacío para producir 3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (484 mg). MS: 345 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,24 (s, 1H), 8,79 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 167

(3-Metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A una disolución de 4-amino-3-cloropiridina (15 g 116,7 mmol) en THF (60 ml) se le añade NaHMDS en THF (1 M, 233 ml, 233 mmol). Después de agitar a ta durante 30 min, se añade en una porción BOC₂O (23,2 g, 106 mmol) en THF (45 ml) y la mezcla se agita durante 3 h a ta. Se añade más cantidad de BOC₂O (2 g, 9,0 mmol) en THF (40 ml) y la reacción se agita durante 18 h a ta. Se añade HCl acuoso al 0,1% (1,35 l). La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se recrystaliza en éter para producir éster terc-butílico del ácido (3-cloro-piridin-4-il)-carbámico (4 g). Las aguas madre se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en heptano. El producto recogido se crystaliza en éter para producir 4,5 g más de éster terc-butílico del ácido (3-cloro-piridin-4-il)-carbámico (rendimiento total 8,5 g). MS: 229 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,18 (ancho s, 1H) 1,57 (s, 9H).

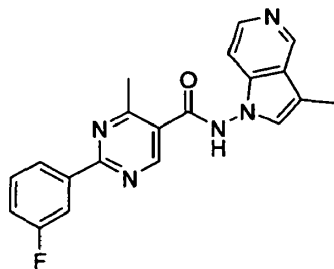
Etapa 2: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (3-cloro-piridin-3-il)-carbámico (8,4 g, 36,8 mmol), bromuro de alilo (7,46 g, 39,1 mmol) y carbonato de cesio (24,9 g, 76,4 mmol) en DMF (100 ml) se calienta a 60°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir éster terc-butílico del ácido alil-(3-cloro-piridin-3-il)-carbámico (8,4 g, 85%). MS: 269 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,80-5,96 (m, 1H) 5,15 (s, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,2 (s ancho, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 3: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido alil-(3-cloro-piridin-4-il)-carbámico (8,25 g, 30,8 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (9,67 g, 30,8 mmol), acetato de paladio (691 mg, 3,08 mmol) y carbonato potásico (12,8 g, 92,3 mmol) en DMF (100 ml) se calienta a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava tres veces con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-metil-pirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido 3-metileno-2,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico (4,21 g, total).

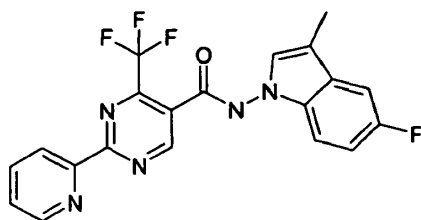
Etapa 4: La mezcla de la etapa 3 se agita en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) a ta durante 18 h. La reacción se concentra. Se añade una disolución acuosa 2 M de KOH y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El residuo resultante se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (1,91 g, 47%). MS: 133 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,11 (s, 1H) 2,40 (s, 3H).

Etapa 5: Una mezcla de 3-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (1,91 g, 14,47 mmol) y KOtBu (3,25 g, 28,9 mmol) en DMF (65 ml) se purga con N₂ y se agita a ta durante 2 h. Se añade cloramina en éter (0,15 M, 145 ml) y la mezcla se agita durante 20 min. La reacción se enfría a 0°C y se añade una disolución de Na₂S₂O₃ (800 mg) en agua (130 ml). La mezcla se agita durante 10 min a 0°C y después se concentra al vacío. El residuo se tritura en DCM y se filtra. Al filtrado se le añade DCM, se enfría a 0°C y se trata con BOC₂O (793 mg, 3,6 mmol). La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il amina (842 mg, 35%). MS: 148 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,95 (s, 1H) 4,77 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

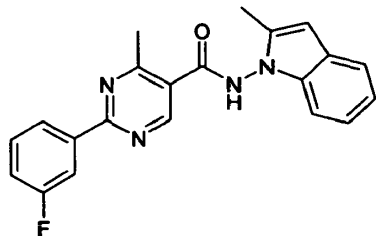
Etapa 6: Una mezcla de 3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-ilamina (223 mg, 1,52 mmol), ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (329 mg, 1,52 mmol), HATU (693 mg, 1,82 mmol) y DIPEA (593 mg, 4,59 mmol) en DMF (8 ml) se agita a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y NaHCO₃ (168 mg, 2 mmol). La mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir 3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (91 mg, 17%). MS: 345 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,34 (s, 2H), 8,79 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 168**(3-Metil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

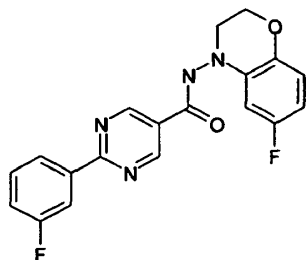
- 5 Una mezcla de 3-metil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-ilamina (224 mg, 1,52 mmol), ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (354 mg, 1,52 mmol), HATU (693 mg, 1,82 mmol) y DIPEA (593 mg, 4,59 mmol) en DMF (8 ml) se calienta a 150°C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua, se añade NaHCO₃ (168 mg, 2 mmol) y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica primero por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM y después se
- 10 recristaliza en EtOAc para producir (3-metil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (198 mg). MS: 362 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,12 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,15-8,31 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 169**(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico**

- 15 Una disolución de ácido 2-piridin-2-il-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (219 mg, 0,81 mmol), 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilamina (0,98 mmol), DIPEA (158 mg, 1,23 mmol) y HATU (1,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agita a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (40 ml) y se lava con agua (4 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1%-50% en DCM. El producto recogido se recristaliza en DCM para
- 20 producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (105 mg, 31%) en forma de un sólido. MS: 416 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 2,32 (s, 3H), 7,04 (t, H), 7,16 (s, H), 7,25 (dd, H), 7,34 (c, H), 7,67 (dd, H), 8,11 (t, H), 8,70 (d, H), 8,82 (d, H), 9,57 (s, H). Cl₅₀ = 8 nM.

Ejemplo 170**(2-Metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

- 25 Una mezcla de (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (246 mg, 0,68 mmol) y MnO₂ (296 mg, 3,4 mmol) en DCM (10 ml) se agita a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se tritura con éter para producir (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (158, 65%). MS: 361 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,39 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 6,36 (s, H), 7,10-7,29 (m, 3H), 7,44-7,62 (m, H), 8,17 (s, H), 8,25 (d, H), 8,35 (d, H), 8,97 (s, H).
- 30

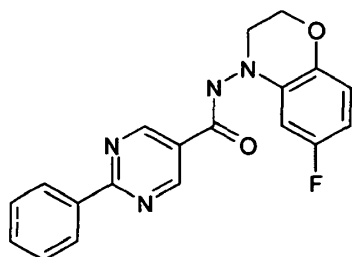
Ejemplo 171**(6-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico**

5 Etapa 1: Se añade LiAlH_4 (14,7 mmol, disolución 1 M en THF) a una disolución de 6-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,23 g, 7,35 mmol) en THF a ta y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva con unas gotas de agua seguido de la lenta adición de acetato de etilo (10 ml). El sólido se retira por filtración y se lava con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío para producir 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1 g). MS: 154 (M+H).

10 Etapa 2: Se añade nitrito de isoamilo a una disolución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (1 g) en DCM (15 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en heptano para dar 6-fluoro-4-nitroso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,83 g).

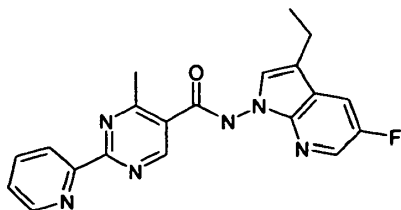
15 Etapa 3: Se añade LiAlH_4 en THF (1 M, 6,58 ml) a una disolución de 6-fluoro-4-nitroso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,8 g) en THF (10 ml) a $^\circ\text{C}$ y después la mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactiva con unas gotas de agua seguido de la adición de EtOAc (10 ml). El sólido se retira por filtración y se lava con EtOAc (15 ml). El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15% en heptano para producir 6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilamina (0,44 mg).

20 Etapa 4: Se añade DIPEA (174 μl) a una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (218 mg), HATU (380 mg) y 6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilamina (220 mg) en DMF (15 ml) y después la mezcla se calienta a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en heptano para producir (6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (81 mg). MS: 369 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,05 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 8,32 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 6,8-6,7 (m, 2H), 6,52-6,45 (m, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 2H), 3,65 (m, 2H). Cl_{50} = 12 nM.

Ejemplo 172**(6-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

30 Siguiendo procedimientos similares a los de la etapa 4 del Ejemplo 171, pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 351 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,03 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 8,49-8,46 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 6,8-6,7 (m, 2H), 6,52-6,45 (m, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 2H), 3,65-3,25 (m, 2H). Cl_{50} = 21 nM.

35

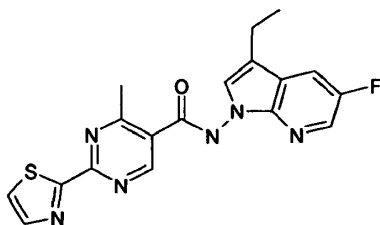
Ejemplo 173**(3-Etil-5-fluoro-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

5 Etapa 1: Una disolución de 5-fluoro-3-yodo-piridin-2-ilamina (3 g, 12,6 mmol) en DCM (40 ml) se trata con TFAA (2,1 ml, 15,1 mmol) y piridina (1,2 ml, 15,1 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 2 h. La mezcla se diluye con H₂O (150 ml) y se extrae con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se diluye con MeCN (40 ml), se trata con bromuro de trans-crotilo (2 ml, 18,9 mmol) y K₂CO₃ (3,5 g, 25,2 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría, se filtra a través de una capa de Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% - 30% en heptano para producir N-but-2-enil-2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-3-yodo-piridin-2-il)-acetamida (2,5 g, 51%). MS: 389 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,55 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 1,61 (m, 3H).

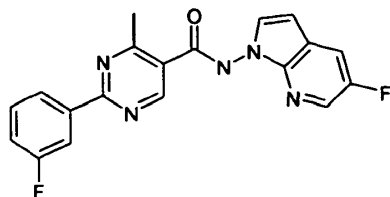
15 Etapa 2: Una disolución de N-but-2-enil-2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-3-yodo-piridin-2-il)-acetamida (2,57 g, 6,5 mmol) en DMF (10 ml) se trata con n-Bu₄NCl (2 g, 7,15 mmol) y Pd(OAc)₂ (59 mg, 0,26 mmol) y se agita a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfría a ta, se diluye con EtOAc (50 ml), se filtra a través de una capa de gel de sílice y se lava con HCl 1 M (50 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% - 70% en heptano para producir 3-etil-5-fluoro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (0,75 g, 70%). MS: 165 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,62 (s, NH, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,74 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

20 Etapa 3: Una suspensión de NaH (2,7 g, 68 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (20 ml) a 0°C se trata con 3-etil-5-fluoro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (745 mg, 4,5 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (2,5 g, 22,5 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% - 50% en heptano para producir 3-etil-5-fluoropirrololo[2,3-b]piridin-1-ilamina (685 mg, 84%). MS: 180 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,93 (s, NH₂, 2H), 2,697 (c, 2H), 1,28 (t, 3H).

30 Etapa 4: Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (490 mg, 2,28 mmol) y 3-etil-5-fluoropirrololo[2,3-b]piridin-1-ilamina (340 mg, 1,9 mmol) en DMF (6 ml) se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (524 mg, 1,9 mmol) y se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (3-etil-5-fluoro-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (427 mg, 60%). MS: 377 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,94 (s, NH, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (c, 2H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 174**(3-Etil-5-fluoro-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

40 Una disolución de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (509 mg, 2,28 mmol) y 3-etil-5-fluoropirrololo[2,3-b]piridin-1-ilamina (340 mg, 1,9 mmol) en DMF (6 ml) se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (524 mg, 1,9 mmol) y se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (3-etil-5-fluoro-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (481 mg, 66%). MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,95 (s, NH, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,75 (c, 2H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 175**(5-Fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

5 Etapa 1: Una disolución de 5-fluoro-3-yodo-piridin-2-ilamina (4 g, 16,8 mmol) en THF (50 ml) y trimetilsililacetileno (4,7 ml, 33,6 mmol) se trata con PdCl₂(PPh₃)₄ (353 mg, 0,5 mmol), CuI (96 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (7 ml, 50,4 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 2 h. La mezcla se filtra a través de Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% - 35% en heptano para producir 5-fluoro-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (3,3 g, 94%). MS: 209 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,89 (s, NH₂, 2H), 0,25 (s, 9H).

10 Etapa 2: Una disolución de 5-fluoro-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (3,2 g, 15,4 mmol) en MeOH (77 ml) y K₂CO₃ (1,1 g, 7,7 mmol) se agita a ta durante 0,5 h. La mezcla se filtra a través de Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15% - 55% en heptano para producir 3-etinil-5-fluoro-piridin-2-ilamina (1,55 g, 74%). MS: 137 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,91 (s, NH₂, 2H), 3,44 (s, 1H).

15 Etapa 3: Una disolución de 3-etinil-5-fluoro-piridin-2-ilamina (1,25 g, 9,2 mmol) en DMF (20 ml) se trata con (Rh(cod)₂Cl)₂ (23 mg, 0,023 mmol) y tris-(4-fluoro-fenil)-fosfano (115 mg, 0,368 mmol) y se agita a 85°C durante 0,5 h. Después, la mezcla se vierte sobre salmuera (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35% - 75% en heptano para producir 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,05 g, 84%). MS: 137 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,15 (s, NH, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,28 (s, 1H).

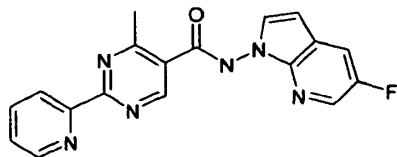
20

Etapa 4: Una suspensión de NaH (4,4 g, 110 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (37 ml) a 0°C se trata con 3-etil-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 g, 7,4 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (4,2 g, 37 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% - 70% en heptano para producir 5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (980 mg, 88%). MS: 152 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,01 (s, NH₂, 2H).

25

Etapa 5: Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (529 mg, 2,28 mmol) y 5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (288 mg, 1,9 mmol) en DMF (6 ml) se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (524 mg, 1,9 mmol) y se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (475 mg, 68%). MS: 366 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 2,80 (s, 3H).

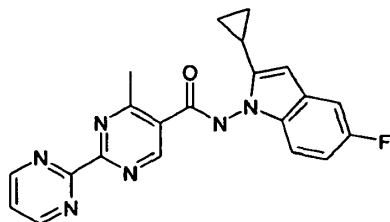
30

Ejemplo 176**(5-Fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

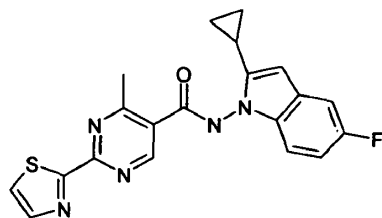
Una disolución de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (440 mg, 2,28 mmol) y 5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamina (288 mg, 1,9 mmol) en DMF (6 ml) se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (524 mg, 1,9 mmol) y se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (343 mg, 52%). MS: 349 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 2,84 (s, 3H).

40

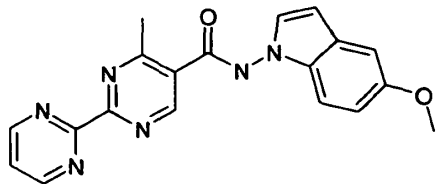
45

Ejemplo 177**(2-Ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico**

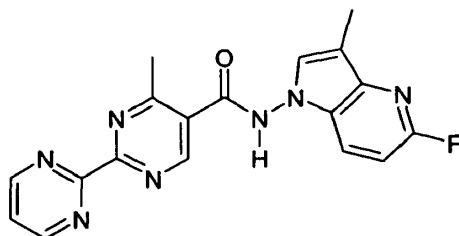
- 5 Etapa 1: Una disolución de 4-fluoro-2-yodoanilina (2 g, 8,4 mmol) en THF (15 ml) y ciclopropilacetileno (1,4 ml, 16,9 mmol) se trata con PdCl₂(PPh₃)₄ (177 mg, 0,25 mmol), CuI (48 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25,2 mmol) y se agita a ta durante 2 h. La mezcla se filtra a través de Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% - 35% en heptano para producir 2-ciclopropiletinil-4-fluoro-fenilamina (1,1 g, 74%). MS: 176 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,00 (s, NH₂, 2H), 1,49 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).
- 10 Etapa 2: Una disolución de 2-ciclopropiletinil-4-fluoro-fenilamina (0,80 g, 4,5 mmol) en PhMe (16 ml) se trata con InBr₃ (80 mg, 0,23 mmol) y se agita a 110°C durante 0,5 h. Después, la mezcla se vierte sobre salmuera (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% - 25% en heptano para producir 2-ciclopropil-5-fluoro-1H-indol (610 mg, 78%). MS: 176 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (s, NH, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,77 (m, 2H).
- 15 Etapa 3: Una suspensión de NaH (1,9 g, 47 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (20 ml) a 0°C se trata con 2-ciclopropil-5-fluoro-1H-indol (550 mg, 3,14 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla se trata en porciones con HOSA (1,8 g, 15,7 mmol) y se calienta a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre hielo, se filtra a través de una capa de Celite y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% - 35% en heptano para producir 2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-ilamina (420 mg, 70%). MS: 191 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,57 (s, NH₂, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).
- 20 Etapa 4: Una disolución de ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (184 mg, 0,85 mmol) y 2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-ilamina (135 mg, 0,71 mmol) en DMF (3 ml) se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (235 mg, 0,71 mmol) y se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (35 mg, 13%). MS: 389 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,93 (s, NH, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,06 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).
- 25
- 30

Ejemplo 178**(2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico**

- 35 Una disolución de ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (188 mg, 0,85 mmol) y 2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-ilamina (135 mg, 0,71 mmol) en DMF (3 ml) se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se trata con DMTMM (235 mg, 0,71 mmol) y se agita a 40°C durante 1 h. La mezcla se diluye con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agita durante 5 min. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío para producir (2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico (60 mg). MS: 394 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).
- 40

Ejemplo 179**(5-Metoxil-indol-1-il)-amida del ácido 2-pirimidin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

- Una disolución de ácido 2-pirimidin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (496 mg, 2,30 mmol) y 5-metoxi-indol-1-ilamina (0,98 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se agita a 50°C durante 30 min. Se añade DMTMM (555 mg, 2,01 mmol) y la mezcla se agita a 50°C durante una hora. La DMF se retira por evaporación. El residuo se mezcla con agua (40 ml) y se agita a ta durante 20 minutos. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua (3 x 5 ml) y se seca al vacío para producir (5-metoxil-indol-1-il)-amida del ácido 2-pirimidin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (410 mg) en forma de un sólido. MS: 361 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,93 (s, 3H), 4,84 (s, 3H), 7,04 (t, H), 6,50 (d, H), 6,92 (d, H), 7,14 (s, H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,72 (t, H), 9,09 (d, 2H), 9,27 (s, H).

Ejemplo 180**(5-Fluoro-3-metil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico**

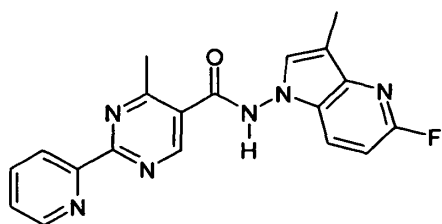
- Etapa 1: Se añade bromo (1,96 g, 12,2 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-5-aminopiridina (1,37 g, 12,2 mmol) y acetato sódico (2 mg, 24,4 mmol) en ácido acético (30 ml) y la mezcla se agita a ta durante 4 horas. El ácido acético se retira por evaporación al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (50 ml), se lava con Na₂CO₃ acuoso saturado (10 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir 2-bromo-3-amino-6-fluoropiridina (2,1 g) en forma de un sólido. MS: 190 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,04 (a, 2H), 6,77 (dd, H), 7,17 (dd, H).
- Etapa 2: Se añade gota a gota TFAA (8,31 g, 39,57 mmol) a una disolución agitada de 2-bromo-3-amino-6-fluoropiridina (6,30 g, 33,0 mmol) y piridina (3,91 g, 49,46 mmol) en DCM (80 ml) a ta y la mezcla se agita a ta durante una hora. Se añade agua (40 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir N-(2-bromo-6-fluoropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (9,37 g, >99%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (m, H), 8,40 (a, N-H), 9,75 (dd, H).
- Etapa 3: Una disolución de N-(2-bromo-6-fluoropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (9,16 g, 31,9 mmol), bromuro de alilo (6,18 g, 47,9 mmol) y carbonato sódico (8,82 g, 63,8 mmol) en CH₃CN (80 ml) se agita a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 0-60% en heptano para producir N-alil-N-(2-bromo-6-fluoro-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (9,05 g) en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (c, H), 5,01 (c, H), 5,17 (d, H), 5,29 (d, H), 6,85 (m, H), 7,00 (dd, H), 7,64 (t, H).
- Etapa 4: Una disolución de N-alil-N-(2-bromo-6-fluoro-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (3,41 g, 10,43 mmol), acetato de paladio (94 mg, 0,42 mmol), cloruro de tetra(n-butilamonio) (3,19 g, 11,47 mmol) y trietilamina (2,37 g, 23,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agita a 100°C en una atmósfera de N₂ durante una hora. La DMF se retira por evaporación y el residuo se mezcla con agua (12 ml) y se agita a ta durante una hora. Se añade EtOAc (15 ml) y se agita a ta durante una noche. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc (35 ml). La capa orgánica combinada se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-60% en heptano para producir 5-fluoro-3-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (1,5 g) en forma de un sólido. MS: 151 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (s, 3H), 6,77 (d, H), 7,28 (s, H), 7,74 (dd, H).
- Etapa 5: Una disolución de 5-fluoro-3-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (10,7 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se añade gota a gota a una disolución agitada de NaH (al 60%, 160 mmol) en DMF anhidra (25 ml) en una atmósfera de N₂ a 0°C durante 20 min y la mezcla se agita a 0°C en una atmósfera de N₂ durante 30 minutos. Se añade en porciones HOSA (53,5 mmol) durante 30 minutos a 0°C y la mezcla se agita a 0°C durante 1,5 horas. Después de inactivar con hielo-agua (400 ml), la mezcla se extrae con éter (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía

en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60% en heptano para producir 5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (570 mg). MS: 166 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,32 (s, 3H), 4,82 (a, 2N-H), 6,76 (d, H), 7,17 (s, H), 7,77 (dd, H).

5 Etapa 6: Una disolución de ácido 2-piridin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,41 mmol), 5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,41 mmol), DIPEA (158 mg, 4,22 mmol) y HATU (1,69 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agita a 90°C durante 16 horas. La DMF se retira por evaporación al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (40 ml), se lava con agua (3 x 10 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1-20% en DCM para producir (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico (125 mg) en forma de un sólido.
10 MS: 364 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,31 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 6,87 (d, H), 7,50 (s, H), 7,66 (t, H), 7,96 (t, H), 9,04 (d, 2H), 9,27 (s, H).

Ejemplo 181

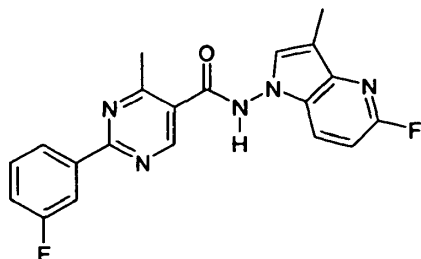
(5-Fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



15 Una disolución de ácido 2-piridin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,36 mmol), 5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,36 mmol), DIPEA (158 mg, 4,07 mmol) y HATU (1,63 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agita a 90°C durante 15 horas. La DMF se evapora al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (40 ml), se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se recristaliza en EtOAc para producir (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 3-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (285 mg) en forma de un sólido. MS: 363 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,35 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 6,92 (d, H),
20 7,51 (s, H), 7,60 (t, H), 7,97 (t, H), 8,05 (t, H), 8,65 (d, H), 8,78 (d, H), 9,23 (s, H).

Ejemplo 182

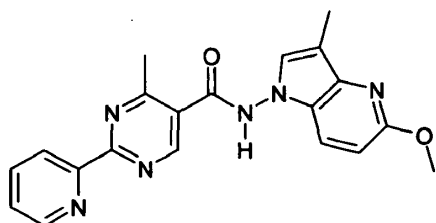
(5-Fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



25 Una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,34 mmol), 5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,34 mmol), DIPEA (158 mg, 4,02 mmol) y HATU (1,60 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agita a 90°C durante 16 h. La DMF se retira por evaporación al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (40 ml) y se lava con agua (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60% en heptano para producir (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (340 mg) en forma de un sólido. MS: 380 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 6,84 (d, H), 7,12-7,35 (m, 2H),
30 7,52 (c, H), 7,63 (t, H), 8,10-8,43 (m, 2H), 8,98 (a, N-H).

Ejemplo 183

(5-Metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



35

Etapa 1: Se añade bromo (4,72 g, 29,5 mmol) a una mezcla de 2-metoxi-5-aminopiridina (3,66 g, 29,5 mmol) y acetato sódico (4,84 g, 7,32 mmol) en ácido acético (50 ml) y la mezcla se agita a ta durante 20 horas. El ácido acético se retira por evaporación al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (40 ml) y se lava con agua (40 ml), una disolución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en heptano para producir 2-bromo-3-amino-6-metoxipiridina (4,35 g) en forma de un aceite. MS: 202 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H), 6,60 (d, H), 7,07 (d, H).

Etapa 2: Se añade gota a gota TFAA (5,15 g, 24,5 mmol) a una disolución agitada de 2-bromo-3-amino-6-metoxipiridina (4,15 g, 20,5 mmol) y piridina (1,94 g, 24,5 mmol) en DCM (60 ml) a ta y la mezcla se agita a ta durante 2,5 h. Se añade agua (40 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir N-(2-bromo-6-metoxi-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (5,68 g) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,96 (s,H), 6,80 (s, H), 8,23 (a, N-H), 8,42 (d, H).

Etapa 3: Una mezcla de N-(2-bromo-6-metoxi-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (5,52 g, 18,5 mmol), bromuro de alilo (3,57 g, 27,7 mmol) y carbonato sódico (5,1 g, 11 mmol) en CH₃CN (60 ml) se agita a 80°C durante 3 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 0-60% en heptano para producir N-alil-N-(2-bromo-6-metoxi-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (5,55 g) en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,66 (c, H), 4,00 (s, H), 5,95 (c, H), 5,08-5,30 (c, 2H), 5,75-5,94 (m, H), 6,74 (d, H), 7,38 (d, H).

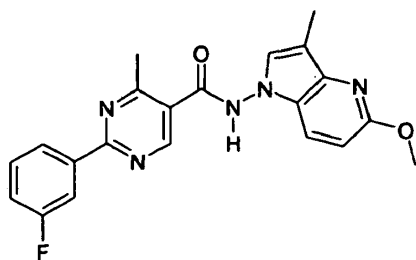
Etapa 4: Una disolución de N-alil-N-(2-bromo-6-metoxi-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (5,54 g, 16,3 mmol), acetato de paladio (147 mg, 0,65 mmol), cloruro de tetra(n-butilamonio) (4,99 g, 17,9 mmol) y trietilamina (3,72 g, 26,8 mmol) en DMF anhidra (35 ml) se agita a 100°C en una atmósfera de N₂ durante una hora. La DMF se retira por evaporación y el residuo se mezcla con agua (20 ml) y se agita a ta durante una noche. Se añade EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-70% en heptano para producir 5-metoxi-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (2,62 g) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,62 (s, H), 7,12 (s, H), 7,54 (d, H), 7,94 (a, N-H).

Etapa 5: Una disolución de 5-metoxi-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (17,3 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añade gota a gota a una disolución agitada de NaH (al 60%, 260 mmol) en DMF anhidra (35 ml) en una atmósfera de N₂ a 0°C durante 40 min y la mezcla se agita a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añade en porciones HOSA durante 45 minutos a 0°C y después la mezcla se agita a 0°C durante 2 horas. Después de inactivar con hielo-agua (500 ml), la mezcla de reacción se extrae con éter (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-60% en heptano para producir 5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,73 g) en forma de un sólido. MS: 178 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,75 (a, 2N-H), 6,63 (d, H), 7,04 (s, H), 7,60 (d, H).

Etapa 6: Una disolución de ácido 2-piridin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,69 mmol), 5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,69 mmol), DIPEA (5,01 mmol) y HATU (2,03 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agita a 90°C durante 16 h. La DMF se evapora al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (40 ml) y se lava con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-15% en DCM para producir (5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (295 mg) en forma de un sólido. MS: 375 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,40 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,70 (d, H), 7,13 (s, H), 7,41 (m, H), 7,50 (d, H), 7,85 (t, H), 8,51 (m, 2H), 8,78 (s,2H), 10,57 (a, N-H).

Ejemplo 184

(5-Metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

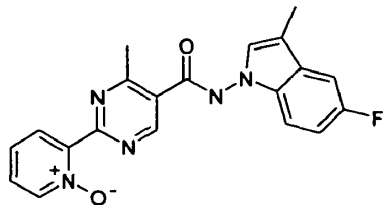


Una disolución de ácido 2-(3-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (1,13 mmol), 5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamina (1,13 mmol), DIPEA (3,39 mmol) y HATU (1,36 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agita a 90°C durante 16 h. La DMF se retira por evaporación al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (45 ml) y se lava con agua (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con DCM para producir (5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-

carboxílico (265 mg) en forma de un sólido. MS: 392 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,33 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,67 (d, H), 7,20-7,60 (m, 2H), 7,53 (m, H), 7,64 (d, H), 8,17 (t, H), 8,34 (t, 2H), 9,05-9,20 (d, H).

Ejemplo 185

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidin-5-carboxílico



5

Etapa 1: Una disolución de 2-cianopiridina (1,67 g, 16 mmol), H_2O_2 al 30% (3,2 ml) y metiltioxorrenio (0,2 g, 0,8 mmol) en DCM (6,4 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3-10% en DCM para producir 1-oxi-piridina-2-carbonitrilo (0,69 g) en forma de un sólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (t, H), 7,49 (t, H), 7,67 (d, H), 8,30 (d, H).

10

Etapa 2: Una disolución de 1-oxi-piridina-2-carbonitrilo (532 mg, 4,43 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 0,88 ml) en MeOH (1,8 ml) se agita a ta durante una noche. Se añade cloruro de amonio (261 mg, 4,87 mmol), la mezcla se agita a 56°C durante una hora y después se añade amoniaco 7 N en MeOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se cierra herméticamente en un tubo, se agita a 40°C durante una hora y después se enfría a 0°C. Se añade metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 8,86 ml). La mezcla se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recristaliza en etanol para producir 1-oxi-piridina-2-carboxamida (370 mg) en forma de un sólido. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,52-7,68 (m, 2H), 7,96 (dd, H), 8,35 (d, H).

15

Etapa 3: Una disolución de 1-oxi-piridina-2-carboxamida (366 mg, 2,67 mmol) y acetoacetato de N,N-dimetilaminometileno (495 mg, 2,76 mmol) en etanol (3 ml) y DMF (3 ml) se agita a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2,5% en DCM para producir éster etílico del ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico (127 mg) en forma de un sólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (t, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,50 (c, 2H), 7,39 (m, H), 7,70 (c, H), 8,36 (c, H), 9,37 (s, H).

20

Etapa 4: Una disolución de éster etílico del ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico (123 mg, 0,48 mmol) e hidróxido sódico (123 mg, 3,07 mmol) en una mezcla de MeOH/THF/ H_2O (3 ml, 1:1:1) se agita a 65°C durante 5 minutos y después se agita a ta durante una noche (16 horas). Se añade una disolución acuosa 1 N de HCl (3,07 ml). La disolución resultante se concentra para producir ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico y cloruro sódico (313 mg), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

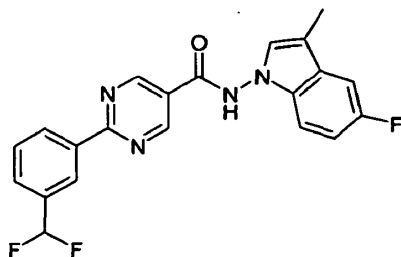
Etapa 5: Una disolución de ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico y cloruro sódico (313 mg), 3-metil-5-fluoro-indol-1-ilamina (78 mg, 0,48 mmol), DIEA (92 mg, 0,71 mmol) y HATU (217 mg, 0,57 mmol) en DMF anhidra (2,4 ml) se agita a 150°C durante 1 hora. La DMF se retira por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2,5-10% en DCM para producir (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico (169 mg) en forma de un sólido. MS: 378 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,52 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 7,02 (t, H), 7,18 (s, H), 7,25 (d, H), 7,35 (c, H), 7,62-7,80 (m, 2H), 7,85 (dd, H), 8,48 (d, H), 9,21 (s, H). Cl_{50} = 851,5 nM.

30

35

Ejemplo 186

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-difluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



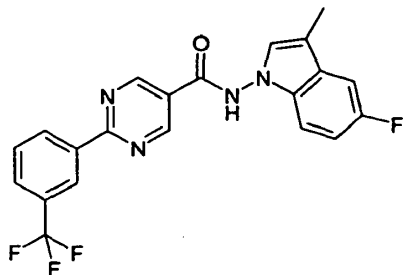
Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 130, etapa 4, pero sustituyendo ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-difluorometil-fenil)-2-il-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-difluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 397 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,27 (s,

40

3H), 7,04 (dt, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,45 (s, 2H). $Cl_{50} = 17$ nM.

Ejemplo 187

(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 130, etapa 4, pero sustituyendo ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-2-il-pirimidina-5-carboxílico, se prepara (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 415 (M+H). 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,27 (s, 3H), 7,04 (dt, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,86 (t, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 8,75-8,79 (m, 2H), 9,47 (s, 2H). $Cl_{50} = 262$ nM.

10 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores, se preparan los siguientes compuestos:

- (4-bencil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
morfolin-4-ilamida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
[4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
[4-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
éster terc-butílico del ácido 4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazina-1-carboxílico,
- 20 [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
morfolin-4-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
indol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(4-metoxi-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
éster metílico del ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indolo-6-carboxílico,
- 30 [5-fluoro-3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
[5-fluoro-3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 (3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,

[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y
 (3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico.

5 **PROTOCOLOS DE ENSAYO *IN VITRO* PARA IDENTIFICAR LOS INHIBIDORES DE LA SINTASA PGD2 HEMATOPOYÉTICA**

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse con respecto a la actividad inhibidora de enzimas contra la PGD2 Sintasa de acuerdo con uno de los siguientes ensayos.

Ensayo 1: Ensayo de Polarización de Fluorescencia

10 Como se describe en la publicación PCT WO 2004/016223, Ejemplo II.

Ensayo 2: Método de Inmunoensayo Enzimático (EIA)

I. Disoluciones de Ensayo

a. Preparación de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)

Preparar KH_2PO_4 0,1 M a partir KH_2PO_4 1 M (Sigma, N° Cat P-8709)

15 Preparar K_2HPO_4 0,1 M a partir de K_2HPO_4 en polvo (Fisher, BP363-500)

Mezclar K_2HPO_4 0,1 M con KH_2PO_4 0,1 M para ajustar el valor del pH a 7,4.

b. Preparación de γ -globulina al 0,5%

Añadir 0,1 g de γ -globulina (Sigma, N° Cat G-5009) a 20 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4), preparar alícuotas de 1-ml/vial y almacenar a $-80^\circ C$.

20 **c. Preparación de GSH 100 mM**

Añadir 307 mg de GSH (Sigma, N° Cat G-6529) a 10 ml de tampón K_2HPO_4/ KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4) y almacenar a $-80^\circ C$.

d. Preparación del Tampón de Reacción:

198 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)

25 GSH 2 mM – preparado a partir de GSH 100 mM

0,4 g de glicerol

2 ml de γ -globulina al 0,5%

Añadir 0,4 g de glicerol y 2 ml de γ -globulina al 0,5% a 198 ml de tampón K_2HPO_4/ KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4).

30 Añadir 0,4 mL de 100 mM GSH a 19,6 mL de tampón de reacción antes del ensayo (suficiente para dos placas de 96 pocillos).

e. Preparación de disolución de parada de $FeCl_2$ /ácido cítrico: (8 mg/ml de $FeCl_2$, ácido cítrico 0,1 M)

Añadir 40 mg de $FeCl_2$ nuevo (IGN, N° Cat 158046) a 5 ml de ácido cítrico 0,1 M (Sigma, N° Cat C0759).

f. Preparación de reactivo MOX:

35 EtOH al 10% - Añadir 1 ml de EtOH a 9 ml de H_2O ultrapura

Disolver 0,1 g de metoxilamina (Cayman, N° Cat 400036/) en EtOH al 10% (10 ml).

Añadir 0,82 g de acetato sódico (Cayman, N° Cat 400037) a la disolución MOX y disolver.

II. Materiales y Método

Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma; N° Cat D2650)

ES 2 400 622 T3

Kit EIA de expresión de prostaglandina D2-MOX (Caymen Chemical, N° de Catálogo 500151)

Antes del ensayo, enfriar 10 ml de acetona en tubos de polipropileno y vaciar placas de 96 pocillos en hielo. Todos los procedimientos excepto la dilución del compuesto se realizan en hielo.

III. Dilución del compuesto

- 5 1. Diluir el compuesto en DMSO

Vol de disolución madre de DMSO (µl)	DMSO (µl)	Concentración de compuesto (mM)
4 µl de 10 mM	6 µl	4
3 µl de 4 mM	6 µl	1,3333
3 µl de 1,33 mM	6 µl	0,4444
3 µl de 0,44 mM	6 µl	0,1481
3 µl de 0,148 mM	6 µl	0,0494
3 µl de 0,049 mM	6 µl	0,0165
3 µl de 0,016 mM	6 µl	0,0055

2. Diluir 2 µl de cada una de las concentraciones anteriores de compuesto en 38 µl de tampón de reacción en placas de 96 pocillos y mezclar.

IV. Preparación de disolución de enzima y sustrato

- 10 1. Preparación de disolución enzimática a una concentración de 0,39 ng/µl (0,35 ng/µl al final después de la adición del compuesto).
2. Mezclar 4 µl de h-PGDS humana a 4 mg/ml con 396 µl de tampón de reacción (para dar una concentración de enzima de 40 µg/ml). Añadir 46,8 µl de h-PGDS a una concentración de 40 µg/ml a 4,753 ml de tampón de reacción para dar un volumen total de 4,8 ml
- 15 3. Preparación de Solución de Sustrato (PGH2): Añadir 0,375 ml de PGH2 a una concentración de 0,1 mg/ml a 1,625 ml de acetona.

V. Reacción enzimática:

- 20 1. Añadir 60 µl de disolución enzimática al pocillo de compuesto y al control positivo (sin compuesto) en una placa de polipropileno de fondo en U en hielo.
2. Añadir 60 µl de tampón de reacción y 6,6 µl de DMSO al 5% en tampón de reacción en los pocillos de control negativo de la placa.
3. Añadir 6,6 µl de compuesto diluido en tampón de reacción a los pocillos de compuesto y mezclar.
4. Añadir 6,6 µl de DMSO al 5% en tampón de reacción al pocillo de control positivo.
5. Incubar la placa en hielo durante al menos 30 min.
- 25 6. Añadir 20 µl de disolución de sustrato (PGH2) a los pocillos de compuesto, control negativo y control positivo en la placa de 96 pocillos de fondo en U en hielo.
7. Secar la placa en una sala fría durante aproximadamente 25-28 minutos
8. Introducir con una pipeta 45 µl de disolución enzimática (anterior) en una placa de 96 pocillos con PGH2 secada y mezclar 3 veces. Incubar en el hielo durante 1 minuto.
9. Añadir 45 µl de disolución de FeCl₂ a cada pocillo y mezclar.
- 30 10. Añadir 90 µl de disolución de MOX y mezclar.
11. Incubar durante 30 min a 60 °C

12. Diluir las muestras 2500X con tampón de EIA.

VI. Ensayo EIA

Realizar el ensayo de acuerdo con el procedimiento del kit EIA proporcionado por Cayman. Los niveles totales de PGD2 (pg/ml) se determinaron en las muestras por kits EIA (Caymen Chemical, N° de Catálogo 500151)

5 Calcular la cantidad de PGD2 como se indica a continuación

Calcular el % de Control positivo de acuerdo con la siguiente ecuación;

% de Control positivo = (Valor de compuesto-Control negativo)/(Valor positivo-Valor de control negativo) ×100,

$$\% \text{ de Control positivo} = \frac{(\text{Valor de compuesto-Control negativo})}{(\text{Valor positivo-Valor de control negativo})} \times 100$$

10 Valor de compuesto = niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras con compuesto

Valor de control negativo = niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras sin enzima

15 Valor de control positivo = niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras con enzima pero sin compuesto

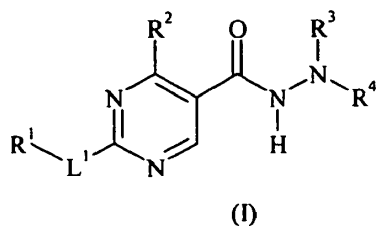
Los valores de Cl_{50} se determinan por ajuste excel para conseguir el valor de x cuando $y=1/2Y_{max}$ usando un modelo logístico de 4 parámetros para las curvas de Cl_{50} .

Resultados

20 Los compuestos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el Ensayo de Polarización de Fluorescencia o en el ensayo EIA a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 30 micromolar, particularmente de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 1 micromolar, y más particularmente de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 nanomolar. Los valores de Cl_{50} obtenidos por el ensayo EIA para algunos de los ejemplos se muestran al final de cada uno de esos ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

- 5 R^1 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, o oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo, alquilo(C₁-C₆), hidroxilo o alcoxi(C₁-C₆);
- R^2 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo;
- L^1 es un enlace;
- 10 R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman [1,2,4]triazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo o pirrolo[2,3-c]piridilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con R^6 ; y
- R^6 es alcoxi, carboxi, cicloalquilo, halo, ciano, alquilsulfonilo, $Y^1Y^2N-SO_2-$, alquilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con aciloxi, hidroxilo, alcocarbonilo, alcoxi, carboxi, arilo, halo, heterociclilo, alquilsulfonilo, ciano, heterociclilcarbonilo,
- 15 acilo o arilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo, alcocarbonilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con oxo,
- o ariloxi opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con haloalquilo,
- 20 o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman imidazolidinilo, [1,2,4]triazinanilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, 2,3-dihidro-indolilo, octahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazina, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con R^6 ; y
- R^6 es oxo, alcoxi, carboxi, cicloalquilo, halo, ciano, alquilsulfonilo, $Y^1Y^2N-SO_2-$,
- 25 alquilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxilo, alcocarbonilo, alcoxi, carboxi, arilo, halo, heterociclilo, alquilsulfonilo, ciano, heterociclilcarbonilo,
- acilo o arilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo,
- alcocarbonilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con oxo,
- 30 o ariloxi opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con haloalquilo,
- cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con morfolinilo o Y^1 e Y^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolinilo;
- o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 **2.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido independientemente en la posición orto o meta con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo o alcoxi (C₁-C₆), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 3.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido independientemente en la posición orto o meta con halo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es piridilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es metilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:
R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman indolilo, opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con R⁶;
- 10 R⁶ es Y¹Y²N-SO₂⁻, alcoxicarbonilo, carboxialquilo, ciano, halo, alquilsulfonilo, alcoxi o acilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halo; y
cada uno de Y¹ e Y² es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con morfolinilo o Y¹ e Y² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolinilo;
o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 (5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
(2,3-dimetil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(5-cloro-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(5-bromo-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 éster bencílico del ácido 3-oxo-4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazina-1-carboxílico,
(3-dimetilsulfamoil-5-fluoro-indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
(3-dimetilsulfamoil-5-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
[5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
[5-fluoro-3-(morfolina-4-sulfonil)indol-1-il]amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,

- [5-fluoro-3-sulfamoilindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-metilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-metilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 5 [5-fluoro-3-(2-morfolin-4-iletilsulfamoil)indol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)pirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-fluoroindol-1-il)amida del ácido 2-(piridin-2-il)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 10 [6-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico ,
 15 [5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-ciano-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 [1,2,4] triazol-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-oxo-morfolin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 morfolin-4-ilamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 N'-(2-oxo-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,6-dimetil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (6-terc-butil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-1,2,4-triazina-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-
 propiónico,
 ácido 3-{2,4-dioxo-3-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-propiónico,
 (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 morfolin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 ((S)-2-metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 ((R)-2-metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 pirrol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-morfolin-4-ilmetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-oxo-oxazolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido {4-[2-fenil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-piperazin-1-il}-acético,
 (4-cianometil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 5 2-{4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-il}-etil éster del ácido acético,
 (4-acetil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 [4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 piperidin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 piperidin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-il-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 indol-1-il-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 indol-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 indol-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,3-dihidro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 30 indol-1-il-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
 35 (5-metanosulfonil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 5 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridina-1-ilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 (5-ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-ciano-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-4-carboxílico,
 ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-4-carboxílico,
 (3-cianometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 (5-metoxi-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,4-dioxo-imidazolidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxi-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-il)-amida del ácido 2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-metil-3-oxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido [2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (3-cloro-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 ácido 2-{5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-il}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(5-fluoro-1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-1H-indol-3-il)-2-metil-propiónico,
 [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

- [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-formil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 ácido 5-fluoro-1-[(4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indolo-3-carboxílico,
 (5-fluoro-3-hidroximetil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 (3-etil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
- 15 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-trifluorometil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (7-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metanosulfonil-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (3-etil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-5-trifluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 (3-metil-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-piridin-2-il-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 (6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-etil-5-fluoro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

(3-etil-5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 5 (2-ciclopropil-5-fluoro-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxil-indol-1-il)-amida del ácido 2-pirimidin-2-il-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 (5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-metoxi-3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidin-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-difluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, o
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 15 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

(4-bencil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 piperazin-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 morfolin-4-ilamida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster terc-butílico del ácido 4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 25 [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 indol-1-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-metil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 (6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 éster metílico del ácido 1-[[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indolo-6-carboxílico,
 [5-fluoro-3-(tetrahydro-piran-4-il)-indol-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 [5-fluoro-3-(tetrahydro-piran-4-il)-indol-1-il]-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-metil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilamida del ácido 4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-pirimidina-5-carboxílico,

[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
(3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
(3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 2-(4-cloro-tiazol-2-il)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, o

- 5 (3-difluorometil-indol-1-il)-amida del ácido 4-metil-2-tiazol-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 **11.** Compuesto según la reivindicación 1 para uso para tratar un trastorno alérgico o inflamatorio.
12. Compuesto según la reivindicación 1 para uso para tratar la rinitis alérgica.
13. Compuesto según la reivindicación 1 para uso para tratar el asma.
14. Compuesto según la reivindicación 1 para uso para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.