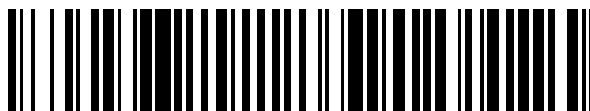


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 401**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 239/48</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/14</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/49</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008 E 08851708 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2222648**

54 Título: **Derivados de pirimidina para el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis**

30 Prioridad:

**22.11.2007 SE 0702577**  
**14.12.2007 US 13699 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.04.2013**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (50.0%)**  
**151 85 SODERTALJE, SE y**  
**DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.**  
**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BENNETT, NICHOLAS, J.;**  
**MCINALLY, THOMAS;**  
**MOCHEL, TOBIAS;**  
**THOM, STEPHEN y**  
**TIDÉN, ANNA-KARIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 401 401 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**

Derivados de pirimidina para el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis

5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

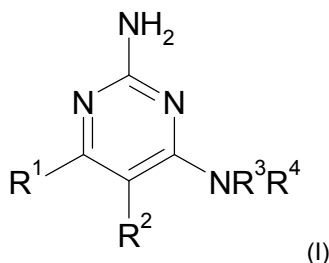
10 El sistema inmunitario consta de inmunidad innata y adquirida, que actúan cooperativamente para proteger al huésped de infecciones microbianas. Se ha demostrado que la inmunidad innata puede reconocer patrones moleculares conservados asociados con patógenos a través de receptores tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés) expresados en la superficie celular de las células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos invasores dispara la producción de citocinas (incluido el interferón alfa (IFN $\alpha$ )) y el aumento de moléculas coestimuladoras en los fagocitos, produciendo la modulación de la función de las células T. Por consiguiente, la inmunidad innata está estrechamente vinculada a la inmunidad adquirida y puede influir en el desarrollo y la regulación de una respuesta adquirida.

15 Los receptores TLR son una familia de receptores transmembranares tipo I caracterizados por un dominio extracelular repetido rico en leucina (LRR, por sus siglas en inglés) NH<sub>2</sub>-terminal y una cola intracelular COOH-terminal que contiene una región conservada denominada dominio de homología del receptor Toll de IL-1 (TIR, por sus siglas en inglés). El dominio extracelular contiene un número variable de LRR, que se cree que están involucrados en la unión al ligando. Se han descrito once TLR hasta la fecha, en los humanos y los ratones. Difieren entre sí en las especificidades del ligando, en los patrones de expresión y en los genes destinatarios que pueden inducir.

20 Se han desarrollado ligandos que actúan a través de los TLR (también conocidos como modificadores de la respuesta inmunitaria (IRMS, por sus siglas en inglés)), por ejemplo, los derivados de la imidazoquinolina descritos en la patente de los Estados Unidos N° 4689338 que incluye el producto Imiquimod para tratar las verrugas genitales y los derivados de adenina descritos en WO 98/01448 y WO 99/28321, y las quinolinas sustituidas con una amina primaria en la posición 4 descritas en US 2005/0119273.

25 Esta solicitud de patente describe una clase de derivados de pirimidina que tienen propiedades inmunomoduladoras que actúan a través de TLR7 que son útiles en el tratamiento de enfermedades virales o alérgicas y en cánceres.

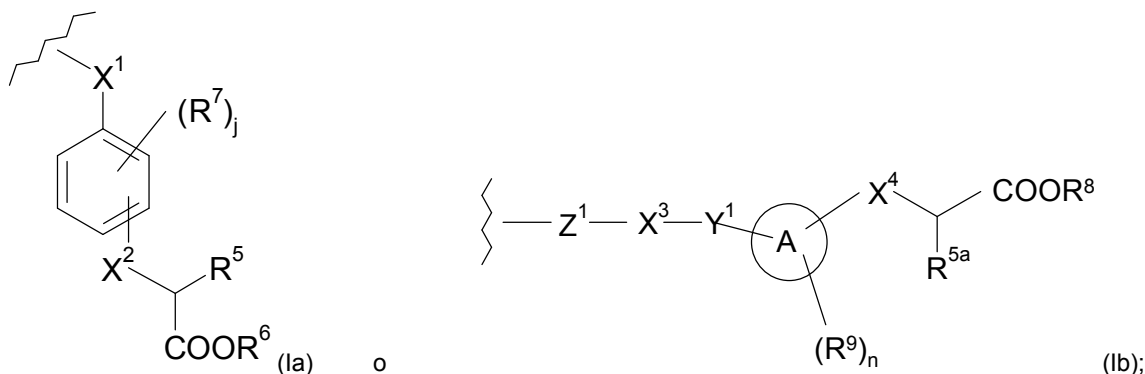
De conformidad con la presente invención, se estipula por consiguiente un compuesto de fórmula (I)



donde

R<sup>1</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio;

30 R<sup>2</sup> representa o bien

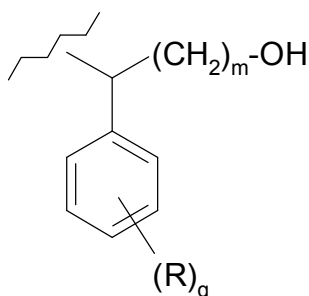


R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> representa,

(i) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alqueno o C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio y C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, o

(ii) un grupo



5

en el cual m es 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2 y cada R representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, metilo, ciano, trifluorometilo, S(O)<sub>h</sub>-metilo o metoxi;

X<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH o CH<sub>2</sub>;

X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> cada uno representa independientemente un enlace o un átomo de oxígeno o azufre;

10 R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

R<sup>6</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi, metilsulfonilo, metiltiazolilo y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o R<sup>6</sup> representa un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

j es 1 ó 2;

15 cada R<sup>7</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo hidroxilo, metilo, ciano, halometoxi o metoxi;

Z<sup>1</sup> representa un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno o C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalqueno;

X<sup>3</sup> representa NR<sup>12</sup>, >N-COR<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>CO, SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>, >N-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>, NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup> o NR<sup>13</sup>CONR<sup>12</sup>, S(O)<sub>p</sub> o O;

20 p es 0, 1 ó 2;

Y<sup>1</sup> representa un enlace simple o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno;

A representa un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo monocíclico o bicíclico o un grupo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo;

25 R<sup>8</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi;

n es 0, 1 ó 2;

cada R<sup>9</sup> representa independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> hidroxialquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilsulfonilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilsulfinilo;

30 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 integrantes que puede contener opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno, S(O)<sub>v</sub> o NR<sup>36</sup>, el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi) o di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino;

35 R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo al menos un grupo O, S(O)<sub>t</sub>, N o NR<sup>14</sup>, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, o

R<sup>12</sup> es un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno que puede estar unido a un átomo de carbono dentro de un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno Z<sup>1</sup> de modo de formar un anillo saturado de 4 a 7 integrantes que contiene nitrógeno;

- $R^{14}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{35}$  cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno,  $CO_2R^{18}$ ,  $S(O)_wR^{18}$ ,  $COR^{19}$ , o un grupo  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino o  $C_3-C_8$  cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $OR^{20}$  y  $NR^{20}R^{21}$ ;
- 5  $R^{15}$  y  $R^{16}$  cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo al menos un grupo O,  $S(O)_z$  o  $NR^{22}$ ,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_3-C_6$  cicloalquilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $OC(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$ , o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo al menos un grupo O,  $S(O)_b$  o  $NR^{25}$ , o
- 10  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_dR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $OC(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $C_3-C_8$
- 15 cicloalquilo,  $C_1-C_6$  alquilo, arilo y heteroarilo, pudiendo los cuatro últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_fR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  y  $NR^{30}R^{31}$ ;
- $R^{17}$  representa halógeno, ciano,  $C_1-C_3$  haloalcoxi,  $CO_2R^{32}$ ,  $S(O)_gR^{32}$ ,  $OR^{32}$ ,  $SO_2NR^{32}R^{34}$ ,  $CONR^{32}R^{34}$ ,  $NR^{32}SO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}CO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}COR^{34}$  o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo un grupo  $NR^{35}$ ;
- 20 a, b, d, f, g, h, t, v, w y z cada uno representa independientemente 0, 1 ó 2;
- $R^{18}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{29}$  y  $R^{33}$  cada uno representa independientemente un grupo  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_3-C_6$  cicloalquilo;
- $R^{13}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  y  $R^{34}$  cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_3-C_6$  cicloalquilo; y
- 25  $R^{36}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  $C_1-C_3$  alquilo;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique lo contrario, un grupo sustituyente alquilo, alqueno o alquino o una porción alquilo, alqueno o alquino en un grupo sustituyente pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos o porciones  $C_1-C_8$  alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2- metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2- metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3- dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos o porciones  $C_2-C_8$  alqueno incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, 1,3-butadienilo, 1,3- pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1, 4-hexadienilo. Los ejemplos de grupos o porciones  $C_2-C_8$  alquino incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo) o 2-butinilo.
- 30 De manera similar, un grupo o porción alqueno puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos o porciones  $C_1-C_6$  alqueno incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Un grupo  $C_3-C_8$  cicloalquil(eno) es un grupo ciclopropil(eno), ciclobutil(eno), ciclopentil(eno), ciclohexil(eno), cicloheptil(eno) o ciclooctil(eno). Un grupo o porción sustituyente  $C_1-C_6$  haloalquilo o  $C_1-C_6$  haloalcoxi comprenderá al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, los ejemplos de los cuales incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo. Un grupo o porción sustituyente  $C_1-C_6$  hidroxialquilo comprenderá al menos un grupo hidroxilo, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, los ejemplos de los cuales incluyen - $CH_2OH$ , - $CH_2CH_2OH$ , - $CH_2CH_2CH_2OH$  y - $CH(CH_2OH)_2$ . Un anillo (heterocíclico) insaturado estará total o parcialmente
- 45 insaturado. Los grupos alquilo en un grupo di- $C_1-C_6$  alquilamino pueden ser iguales o diferentes. Cuando  $R^6$  representa un grupo  $C_1-C_6$  alquilo opcionalmente sustituido con  $NR^{10}R^{11}$  donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido de 4 a 7 integrantes que puede contener opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno,  $S(O)_v$  o  $NR^{36}$ , se apreciará que el anillo puede estar unido a la cadena del alquilo a través de cualquier átomo adecuado del anillo, ya sea un átomo de carbono o un heteroátomo. El mismo comentario se aplica a los anillos heterocíclicos saturados o insaturados de 3 a 8 integrantes definidos en  $R^{12}$ , y los anillos heterocíclicos definidos en  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$ .
- 50 Un grupo o porción arilo puede contener entre 6 y 10 átomos de carbono y puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) en el cual dos o más anillos están fusionados.
- Los grupos heterocíclicos son anillos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados, y contienen
- 55 entre 3 y 20 átomos, al menos uno y adecuadamente entre 1 y 4 átomos son heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos pueden ser sistema(s) de anillo(s) heterocíclico(s) monocíclico(s), fusionado(s),

unido(s) por puentes o espiro bicíclico(s). Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen entre aproximadamente 3 y 12 átomos en el anillo, entre ellos, 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y adecuadamente entre 3 y 7 átomos integrantes en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos contienen entre 7 y 17 átomos integrantes, adecuadamente entre 7 y 12 átomos integrantes, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos contienen entre aproximadamente 7 y aproximadamente 17 átomos en el anillo, adecuadamente entre 7 y 12 átomos en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas fusionados, espiro, o unidos por puentes.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos que son saturados o parcialmente saturados incluyen éteres cíclicos (oxiranos) como óxido de etileno, tetrahidrofurano, dioxano y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidrotriazina, tetrahidropirazol y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotiofeno, dihidro-1,3-ditio-2-ilo y hexahidrotiepin-4-ilo. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatiol-4-ilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotiazinilo, tetrahidro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo y octahidrobenzotiazolilo. Entre los heterociclos que contienen azufre, también están incluidos los heterociclos con azufre oxidado que contienen los grupos SO o SO<sub>2</sub>. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahidrotiofeno. Un valor adecuado para un grupo heterocíclico que tiene uno o dos sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Los grupos heterocíclicos que son de naturaleza aromática se denominan grupos "heteroarilo". Estos grupos son anillos heterocíclicos aromáticos mono, bi, o policíclicos que incorporan uno o más (por ejemplo 1-4) heteroátomos seleccionados entre N, O y S. el término heteroarilo incluye tanto las especies monovalentes como divalentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, benzisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre los sistemas de anillo en los que al menos un anillo es un anillo aromático que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Para evitar dudas, se debe entender que las definiciones de los anillos heterocíclicos en la fórmula (I) no tienen la intención de incluir estructuras inestables ni ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo adecuado del anillo.

Cuando se describe cualquier porción o grupo químico en la fórmula (I) se describe como si estuviera opcionalmente sustituido, se debe apreciar que la porción o grupo puede ser o bien insustituido o puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionarán de modo de evitar combinaciones estéricamente indeseables.

La **Fig. 1A** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de monosacarina de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo.

La **Fig. 1B** es una tabla que enumera los valores 2θ (2 theta) y los espaciamentos d correspondientes a los picos que se muestran en el patrón de difracción de rayos X de la Fig. 1A.

R<sup>1</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio (por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, n-pentiltio o n-hexiltio).

En una realización de la invención, R<sup>1</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, particularmente un grupo metilo.

En una realización de la invención, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, R<sup>4</sup> representa un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente un C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> o C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alquinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio y C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo.

En otra realización, R<sup>4</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, en particular un grupo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> alquilo que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo.

En una realización de la invención,  $R^2$  representa un grupo (Ia).

En una realización de la invención,  $X^1$  representa un átomo de azufre o, en particular,  $CH_2$ .

$X^2$  representa preferentemente un enlace o un átomo de oxígeno.

En una realización,  $X^2$  representa un enlace.

5  $R^5$  representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

$R^6$  representa un grupo  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo,  $C_1-C_3$  alcoxi, metilsulfonilo, metiltiazolilo y  $NR^{10}R^{11}$ , o  $R^6$  representa un anillo heterocíclico saturado, por ejemplo, anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 integrantes como piperidina, opcionalmente sustituida con  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo, en particular metilo.

10 En un aspecto  $R^6$  representa un grupo  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo,  $C_1-C_3$  alcoxi y  $NR^{10}R^{11}$ . En otro aspecto,  $R^6$  representa un grupo  $C_1-C_6$  alquilo, particularmente un grupo metilo. Aún en otro aspecto,  $R^6$  representa un grupo  $C_1-C_6$  alquilo sustituido con  $NR^{10}R^{11}$ .

15 Cada  $R^7$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) o un grupo hidroxilo, metilo, ciano, halometoxi o metoxi. En un aspecto,  $j$  es 1 y  $R^7$  representa hidrógeno, hidroxilo, flúor o metoxi.

20  $R^{10}$  y  $R^{11}$  cada uno representa independientemente hidrógeno,  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o  $C_3-C_6$ , preferentemente  $C_5-C_6$ , cicloalquilo, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 integrantes, preferentemente de 5 a 6 integrantes, el cual puede contener opcionalmente otro heteroátomo en el anillo, seleccionado entre oxígeno,  $S(O)_v$  o  $NR^{36}$ , pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi) o di- $C_1-C_6$  alquilamino (por ejemplo, dimetilamino).

25 En un aspecto  $R^{10}$  y  $R^{11}$  representa cada uno independientemente hidrógeno,  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o  $C_3-C_6$ , preferentemente  $C_5-C_6$ , cicloalquilo, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, de 4 a 7 integrantes, preferentemente de 5 a 6 integrantes, el cual puede contener opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno,  $S(O)_v$  o  $NR^{36}$ .

30 En otro aspecto,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  cada uno representa un grupo metilo, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, de 5 a 6 integrantes, el cual puede contener opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno,  $S(O)_v$  o  $NR^{36}$ , pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con  $C_1-C_2$  alquilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con metoxi) o dimetilamino.

35 En otro aspecto,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  cada uno representa un grupo metilo, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, de 6 integrantes que contiene otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno o  $NR^{36}$ .

En una realización alternativa,  $R^2$  representa un grupo (Ib).

40  $Z^1$  representa un grupo  $C_2-C_6$ , preferentemente  $C_2-C_4$ , alquileno o  $C_3-C_6$ , preferentemente  $C_5-C_6$ , cicloalquileno. En un aspecto,  $Z^1$  representa un grupo  $C_2-C_6$  alquileno lineal, en particular un  $C_3-C_4$  alquileno lineal.

En un aspecto,  $X^3$  representa  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  o  $>N-SO_2R^{12}$ .

$Y^1$  representa un enlace simple o un grupo  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquileno. En un aspecto,  $Y^1$  representa un grupo  $C_1-C_6$  alquileno, particularmente metileno.

45  $X^4$  representa preferentemente un enlace o un átomo de oxígeno.

En una realización,  $X^4$  representa un enlace.

$R^{5a}$  representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

50 A representa un grupo  $C_6-C_{10}$  arilo monocíclico o bicíclico o un grupo  $C_5-C_{12}$  heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En un aspecto, A representa un anillo fenilo.

R<sup>8</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi.

5 En un aspecto, R<sup>8</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, particularmente un grupo metilo.

Cuando n es 1 ó 2, cada R<sup>9</sup> representa independientemente halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo, tiol, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquiltio (por ejemplo, metilito o etiltio), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo) o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilsulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo).

10

En un aspecto, n es 0.

R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado o insaturado, de 3 a 8, particularmente de 5 a 8 integrantes que comprende al menos un grupo en el anillo (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro grupos en el anillo seleccionados independientemente entre) O, S(O)<sub>t</sub>, N o NR<sup>14</sup>, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, o

15

R<sup>12</sup> es un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno que puede estar unido a un átomo de carbono dentro de un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquileno Z<sup>1</sup> de modo de formar un anillo saturado de 4 a 7 integrantes que contenga nitrógeno.

20

En una realización de la invención, R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno o un anillo heterocíclico saturado o insaturado, de 5 a 6 integrantes que comprende uno o dos grupos en el anillo seleccionados independientemente entre N y NR<sup>14</sup>, o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>.

25

En otra realización, R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico insaturado de 5 integrantes que comprende dos grupos en el anillo seleccionados independientemente entre N y NR<sup>14</sup>, o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> o R<sup>17</sup>.

En una realización de la invención, R<sup>14</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, particularmente un grupo metilo.

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado, de 3 a 8 integrantes, que comprende al menos un grupo en el anillo O, S(O)<sub>z</sub> o NR<sup>22</sup>, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, S(O)<sub>a</sub>R<sup>23</sup>, OR<sup>24</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, OC(O)R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>24</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>, NR<sup>24</sup>COR<sup>25</sup>, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende al menos un grupo en el anillo O, S(O)<sub>b</sub> o NR<sup>25</sup>, o

30

35

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, S(O)<sub>a</sub>R<sup>27</sup>, OR<sup>27</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, COR<sup>27</sup>, OC(O)R<sup>27</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, CONR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, NR<sup>27</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, NR<sup>27</sup>COR<sup>28</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo, arilo y heteroarilo, pudiendo los cuatro últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, S(O)<sub>t</sub>R<sup>30</sup>, OR<sup>30</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, CONR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> y NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>.

40

45

En una realización de la invención, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, S(O)<sub>a</sub>R<sup>23</sup>, OR<sup>24</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, OC(O)R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>24</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>, NR<sup>24</sup>COR<sup>25</sup>, o un anillo heterocíclicos saturado de 3 a 8 integrantes que comprende al menos un grupo en el anillo O, S(O)<sub>b</sub> o NR<sup>25</sup>.

50

En otra realización, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno representa independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo opcionalmente sustituido con OR<sup>24</sup>.

En una realización alternativa, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8, particularmente de 5 a 7 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados

55

independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo y arilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_rR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  y  $NR^{30}R^{31}$ .

En otra realización,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno u oxígeno en el anillo, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1-C_3$  alquilo o fenilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con  $S(O)_rR^{30}$  o  $NR^{30}R^{31}$ .

En una realización de la invención,  $R^{17}$  representa  $CO_2R^{32}$ .

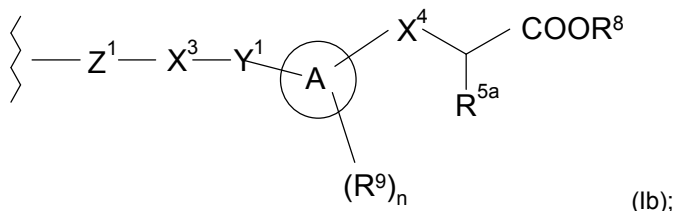
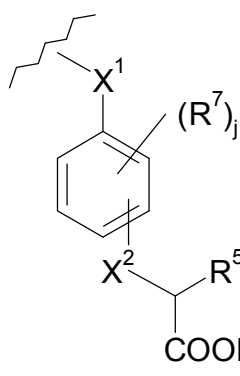
$R^{18}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{29}$  y  $R^{33}$  cada uno representa independientemente un grupo  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o  $C_3-C_6$ , preferentemente un grupo  $C_5-C_6$ , cicloalquilo.

$R^{13}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  y  $R^{34}$  cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo  $C_1-C_6$ , preferentemente  $C_1-C_4$ , alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o un grupo  $C_3-C_6$ , preferentemente  $C_5-C_6$ , cicloalquilo.

En una realización de la invención,

$R^1$  representa metilo;

$R^2$  representa o bien



$R^3$  representa un átomo de hidrógeno;

$R^4$  representa un grupo  $C_4-C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

$X^1$  representa  $CH_2$ ;

$X^2$  representa un enlace o un átomo de oxígeno;

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno;

$R^6$  representa un grupo  $C_1-C_6$  alquilo opcionalmente sustituido con  $NR^{10}R^{11}$ ;

$j$  es 1;

$R^7$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno (particularmente flúor) o un grupo metoxi;

$Z^1$  representa un  $C_3-C_4$  alquileno;

$X^3$  representa  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  o  $>N-SO_2R^{12}$ ;

$Y^1$  representa metileno;

$X^4$  representa un enlace o un átomo de oxígeno;

$R^{5a}$  representa un átomo de hidrógeno;

A representa un grupo  $C_6-C_{10}$  arilo monocíclico o bicíclico (particularmente fenilo);



R<sup>8</sup> representa metilo;

n es 0;

5 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno representa un grupo metilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 integrantes que contiene otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno o NR<sup>36</sup>;

R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico insaturado de 5 integrantes que comprende dos grupos en el anillo seleccionados independientemente entre N y NR<sup>14</sup>, o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> o R<sup>17</sup>.

R<sup>14</sup> representa metilo;

10 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo opcionalmente sustituido con OR<sup>24</sup>, o

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno u oxígeno en el anillo, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con OR<sup>27</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, COR<sup>27</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo o fenilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con S(O)<sub>r</sub>R<sup>30</sup> o NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>;

15 f es 2;

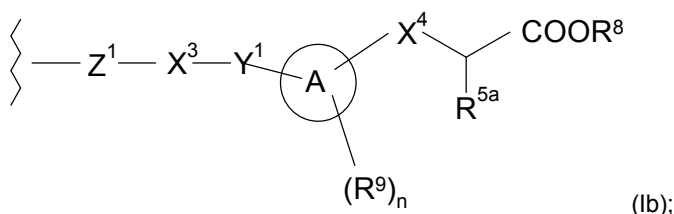
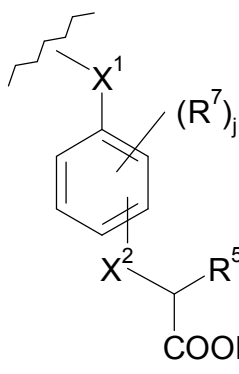
R<sup>17</sup> representa CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>; y

R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra realización de la invención,

R<sup>1</sup> representa metilo;

20 R<sup>2</sup> representa o bien



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>4</sup> representa un grupo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

X<sup>1</sup> representa un átomo de azufre o CH<sub>2</sub>;

25 X<sup>2</sup> representa un enlace o un átomo de oxígeno;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilsulfonylo, metiltiazolilo o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, o R<sup>6</sup> representa un anillo heterocíclico saturado con 5 a 6 integrantes opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

j es 1;

30 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno (particularmente flúor) o un grupo hidroxilo o metoxi;

Z<sup>1</sup> representa un C<sub>3</sub> alquileno;

X<sup>3</sup> representa NR<sup>12</sup>, >N-COR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>CO o >N-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

Y<sup>1</sup> representa metileno;

X<sup>4</sup> representa un enlace o un átomo de oxígeno;

R<sup>5a</sup> representa un átomo de hidrógeno;

A representa un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo monocíclico o bicíclico (particularmente fenilo);

R<sup>8</sup> representa metilo;

5 n es 0;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno representa un grupo metilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 integrantes que contiene opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno, S(O)<sub>v</sub> o NR<sup>36</sup>, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo) o di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino;

10 v es 2;

R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 integrantes que comprende uno o dos grupos en el anillo seleccionados independientemente entre N y NR<sup>14</sup>, o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> o R<sup>17</sup>.

R<sup>14</sup> representa metilo;

15 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno representa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo opcionalmente sustituido con OR<sup>24</sup>, o

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno u oxígeno en el anillo, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con OR<sup>27</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, COR<sup>27</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo o fenilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con S(O)<sub>r</sub>R<sup>30</sup> o NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>;

20 f es 2;

R<sup>17</sup> representa CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup> o S(O)<sub>g</sub>R<sup>32</sup>;

g es 0; y

R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

25 2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

30 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

(S)-1-(2-((3-(2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)(3-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo,

2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

35 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

40 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

4-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)(3-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-4-oxobutanoato de metilo,

## ES 2 401 401 T3

- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-4-(dimetilamino)butanamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)metilsulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(3-((4-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)butilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 2-(4-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenoxi)acetato de metilo,
- 20 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 30 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-morfolinoetilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo,
- 35 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-fluorofenil)acetato de metilo,
- 40 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,

- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 5 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-1-metilpiperidin-4-carboxamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(metiltio)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(2-hidroxi-butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo,
- 15 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-morfolinopropilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 1-metilpiperidin-4-ilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 20 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo,
- (4-[[2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il]metil]fenil)acetato de 4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-morfolinobutilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo,
- 25 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de piperidin-4-ilmetilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-
- 30 metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de (1-metilpiperidin-
- 4-il)metilo,
- 35 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-
- metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo,

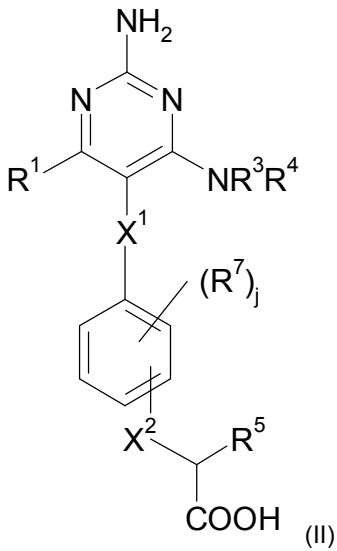
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- (S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo,
- 5 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(2-hidroxibutilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 10 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo,
- 15 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-hidroxietilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-hidroxibutilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 3-(metilsulfonil)propilo,
- 20 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 3-hidroxi propilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- 2-(4-(2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-(2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- 25 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-(4-metiltiazol-5-il)etilo,
- 30 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se debe notar que cada uno de los compuestos químicos indicados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

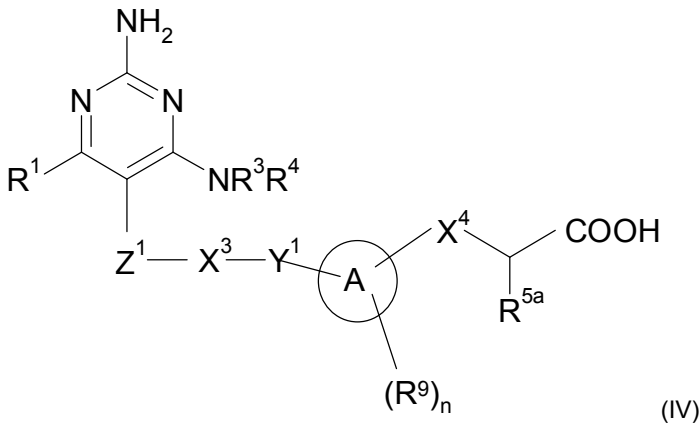
35 La presente invención estipula además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se definieron precedentemente que comprende

(a) cuando  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ia), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde  $j$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III),  $R^6$ -OH, donde  $R^6$  es el definido en la fórmula (I); o

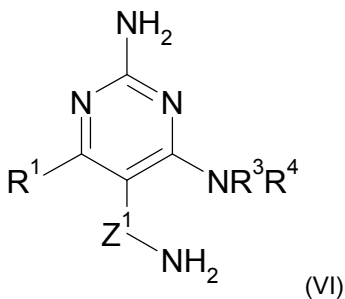
(b) cuando  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



5

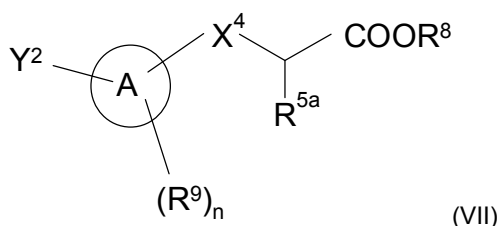
donde  $n$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $Y^1$ ,  $Z^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$  y  $R^9$  son los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V),  $R^8$ -OH, donde  $R^8$  es el definido en la fórmula (I); o

(c) donde  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib) en la cual  $X^3$  representa NH y  $Y^1$  representa  $C_1$ - $C_6$  alquileo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



10

donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $Z^1$  son los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VII)



donde  $Y^2$  representa  $-(C_1-C_5 \text{ alquilo})_j\text{-CHO}$ ,  $j$  es 0 ó 1, y  $A$ ,  $n$ ,  $X^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son los definidos en la fórmula (I);

y opcionalmente, después de (a), (b) o (c), llevar a cabo uno o más de los procedimientos siguientes:

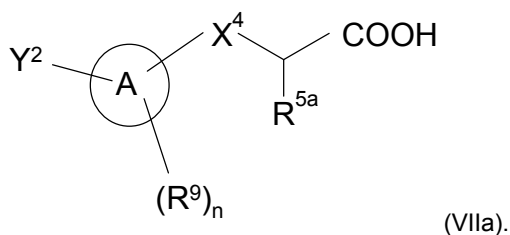
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- 5 • quitar todo los grupos protectores
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso (a) se puede llevar a cabo en condiciones ácidas en presencia, por ejemplo, de ácido clorhídrico o sulfúrico y del alcohol apropiado de fórmula (III) como solvente. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo por activación del ácido de fórmula (II) con un agente de acoplamiento como PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio) o HATU (hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) en un solvente orgánico como *N*-metilpirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, generalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o base de Hunigs) a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre 0 y 50 °C.

El proceso (b) se puede llevar a cabo de manera análoga al proceso (a).

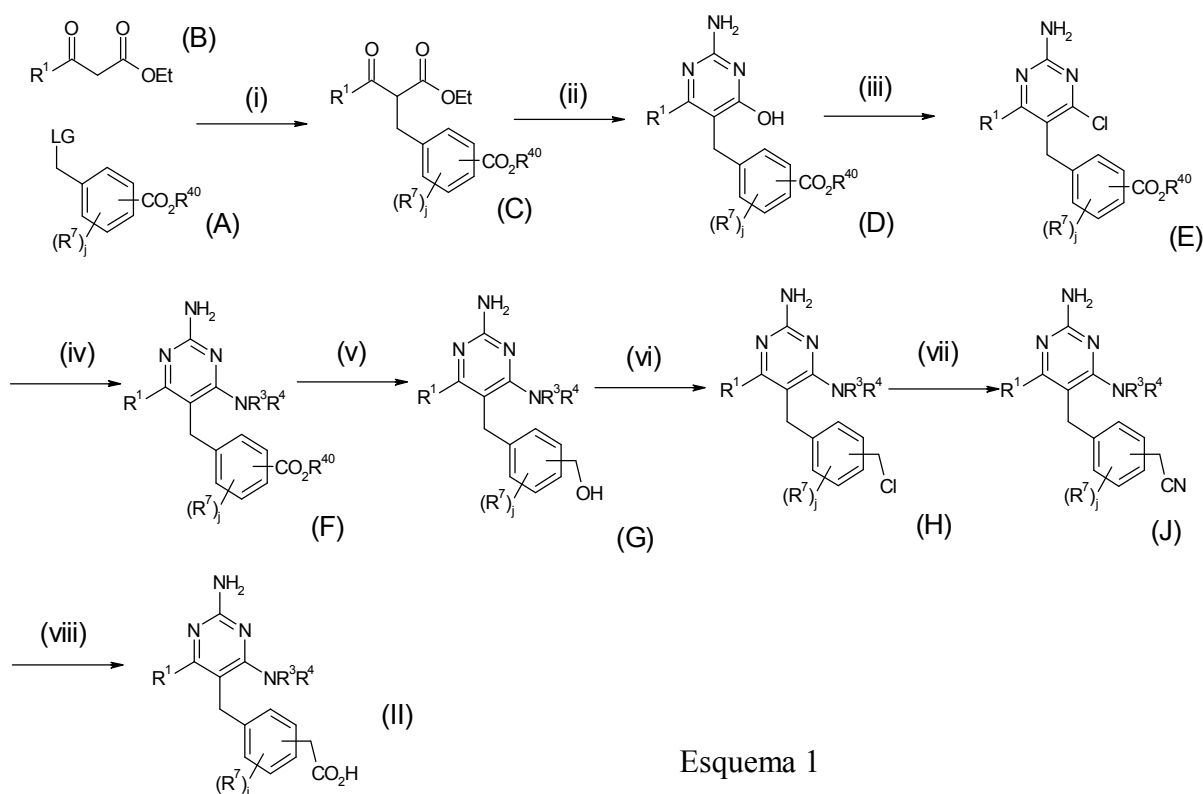
15 El proceso (c) se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un reductor adecuado (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio) en un solvente orgánico como 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 150 °C. Alternativamente, se puede preformar un producto intermedio imina mediante agitación de los compuestos de fórmulas (VI) y (VII) en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de un ácido, como el ácido acético, a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre temperatura ambiente y 150°C. Después se puede agregar un reductor, como borohidruro de sodio, para dar un compuesto de fórmula (I) cuando  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib).

Se puede preparar un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIIa) en la cual los sustituyentes tienen el significado definido en la fórmula (VII), usando el proceso (c) anterior.



Alternativamente, se pueden preparar compuestos de fórmula (IV) mediante desalquidación de un compuesto correspondiente de fórmula (I) de acuerdo con técnicas conocidas en el área.

30 Los compuestos de fórmula (II) en la cual  $X^1$  representa  $\text{CH}_2$ ,  $X^2$  representa un enlace y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno se pueden preparar según se describe en el esquema de reacción 1 siguiente en el cual  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  son los definidos en la fórmula (II), Et representa un grupo etilo, LG representó un grupo saliente y  $R^{40}$  representa un grupo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo.

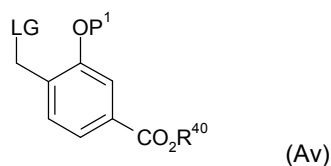


Esquema 1

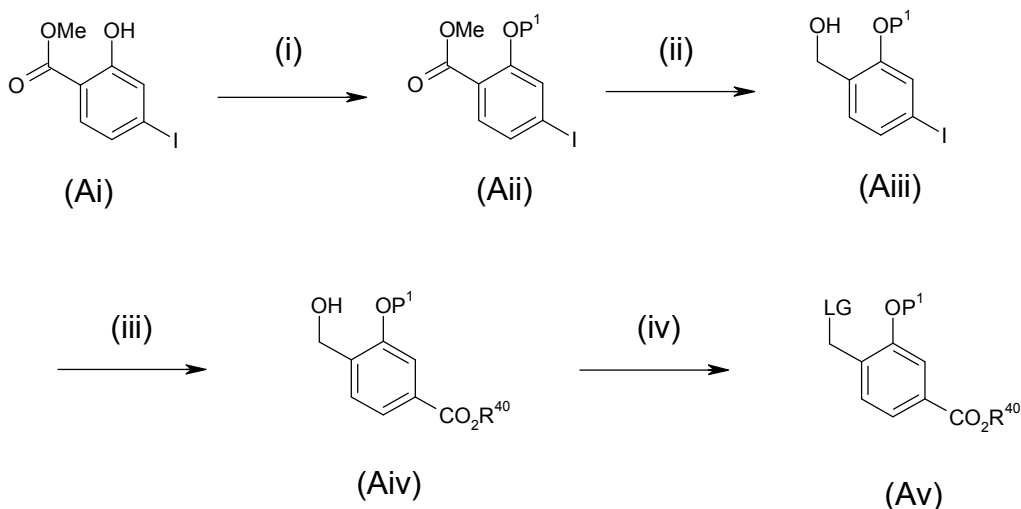
- Los compuestos de fórmula (C) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (B) con una base, como hidruro de sodio, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y temperatura ambiente (20 °C), seguido de la adición de un compuesto de fórmula (A). Después la reacción se calienta preferentemente a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 100 °C, opcionalmente en presencia de un aditivo como yoduro de potasio.
- Los compuestos de fórmula (D) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (C) con guanidina o carbonato de guanidina en un solvente adecuado como metanol o etanol a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre 50 °C y 150 °C.
- Los compuestos de fórmula (E) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (D) con oxiclورو fosforoso, a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 110 °C.
- Los compuestos de fórmula (F) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (E) con exceso de una amina de fórmula  $R_3R_4NH$ , en un solvente adecuado como butanol o 1,2-dioxano a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.
- Los compuestos de fórmula (G) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (F) con un reductor, como hidruro de litio y aluminio, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 60 °C.
- Los compuestos de fórmula (H) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (G) con un agente de clorinación, como cloruro de tionilo, en un solvente adecuado como diclorometano a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C.
- Los compuestos de fórmula (J) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (H) con una sal de cianuro, como cianuro de potasio, en un solvente adecuado como dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida (o una mezcla de ambos solventes) a una temperatura, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 50 °C.
- Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (J) con una base alcalina, como hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como metanol o etanol y agua a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 100 °C.
- Alternativamente, se puede cambiar el orden de los pasos en el esquema de reacción 1, por ejemplo, un compuesto de fórmula (E) se puede someter a los pasos (v) a (vi) y después desplazar mediante una amina  $R_3R_4NH$  como en el paso (iv).



En el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula (A) se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (A), designado (Av) en el cual LG representa un grupo saliente,  $R^{40}$  representa un grupo  $C_1-C_6$  alquilo, j es 1 y  $R^7$  es hidroxilo protegido por un grupo protector  $P^1$ ,



5 se puede preparar por la ruta siguiente:



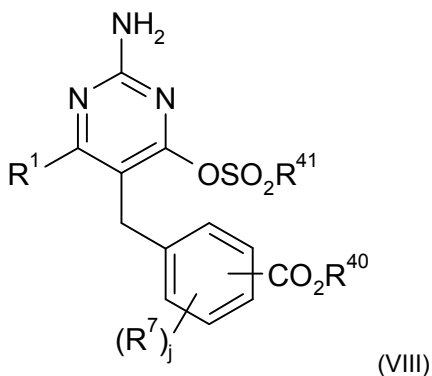
10 Los compuestos de fórmula (Aii) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ai) con un agente alquilante de fórmula,  $P^1LG$ , donde LG es un grupo saliente y  $P^1$  representa un grupo protector de hidroxilo adecuado como metilo o bencilo, en presencia de una base como carbonato de potasio, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 100 °C.

Los compuestos de fórmula (Aiii) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Aii) con un reductor, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un solvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, entre -60 °C y temperatura ambiente.

15 Los compuestos de fórmula (Aiv) se pueden preparar mediante carbonilación de un compuesto de fórmula (Aiii) en presencia de un alcohol,  $R^{40}OH$ . La reacción se puede llevar a cabo en un carbonilador bajo una presión de monóxido de carbono (1-5 bar) con un catalizador de paladio como un aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]Pd(II) diclorometano, a una temperatura entre 30 °C y 150 °C.

20 Los compuestos de fórmula (Av), donde LG es un grupo saliente cloruro, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Aiv) con un agente de clorinación, como cloruro de tionilo, en un solvente adecuado como diclorometano a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C.

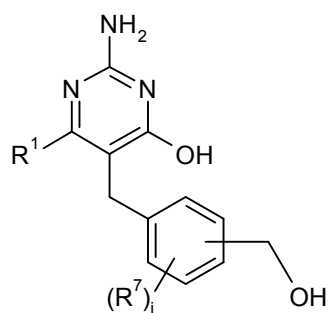
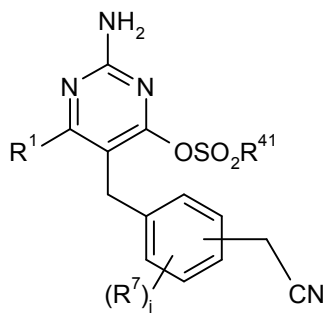
Los compuestos de fórmula (F) también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un exceso de una amina de fórmula  $R_3R_4NH$ , donde j,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  y  $R^{40}$  son los definidos precedentemente y  $R^{41}$  se define como un anillo  $C_1-C_6$  alquilo o fenilo sustituido con uno o más grupos  $C_1-C_6$  alquilo.



La reacción se puede llevar a cabo un solvente adecuado como butanol o 1,2-dioxano a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.

5 Un compuesto de fórmula (VIII) se puede haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (D) con un compuesto de fórmula (IX),  ${}^{41}\text{RSO}_2\text{Cl}$ . La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como DCM, y una base como trietilamina o base de Hunigs a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C.

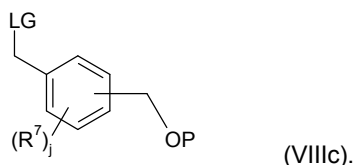
Un compuesto de fórmula (J) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIIIa) con una amina de fórmula  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$ .



10 (VIIIa) (VIIIb)

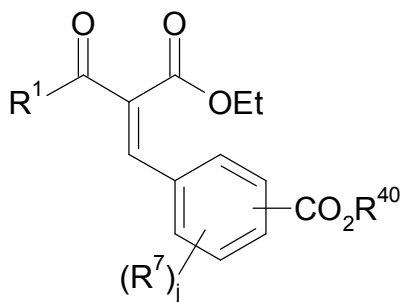
en la cual los sustituyentes tienen los significados definidos precedentemente. Un compuesto de fórmula (VIIIa) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIIIb) usando los esquemas y las condiciones de reacción anteriores.

15 Un compuesto de fórmula (VIIIb) se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 1 pasos (i) y (ii) sustituyendo el compuesto de fórmula (A) con un compuesto de fórmula (VIIIc) en la cual LG representa un grupo saliente, P representa un grupo protector de hidroxilo y j y  $\text{R}^7$  son los definidos en la fórmula (VIIIb), seguido de la eliminación del grupo protector de hidroxilo P,



(VIIIc).

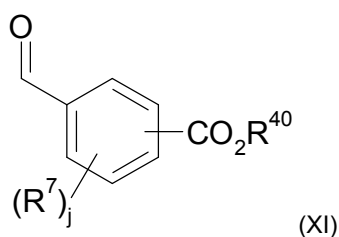
Los compuestos de fórmula (C) también se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula (X)



20 (X)

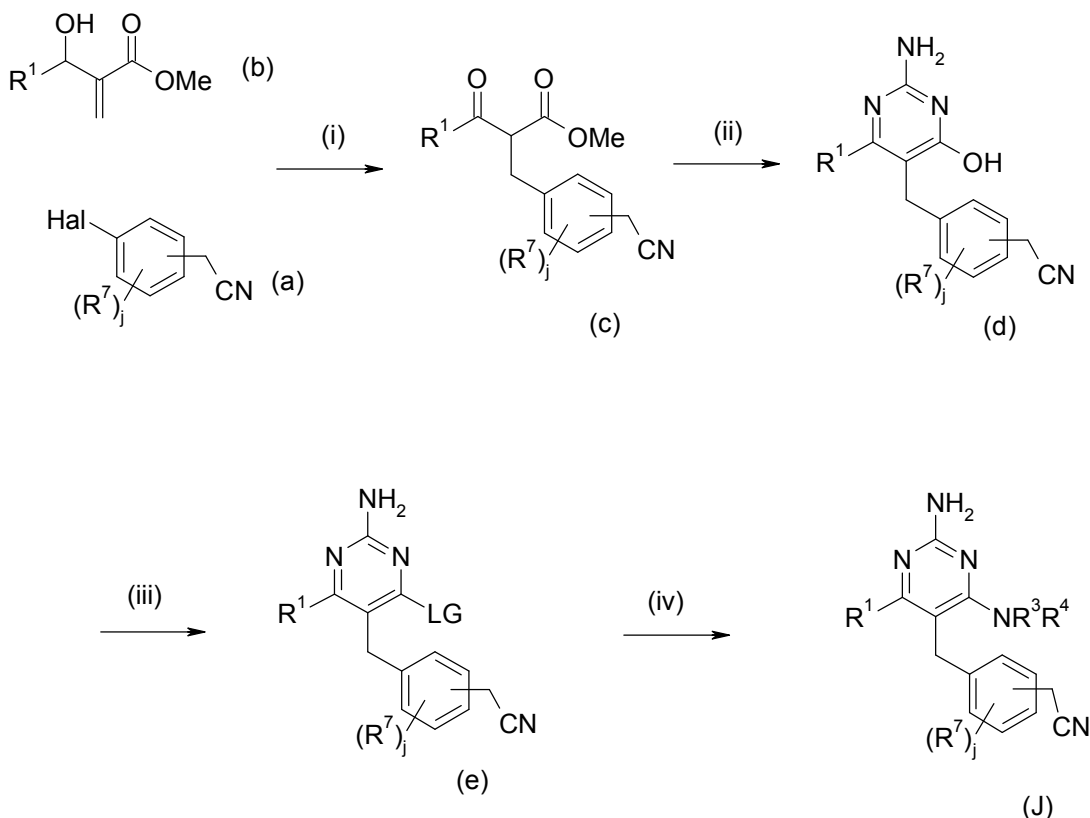
donde j,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^{40}$  son los definidos antes. La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador como paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno (1-20 bar) en un solvente adecuado como etanol a una temperatura, por ejemplo, entre, 20 °C y 100 °C.

25 Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (XI)



donde  $j$ ,  $R^7$  y  $R^{40}$  son los definidos antes. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido acético y piperidina en un solvente adecuado como tolueno a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C.

Los compuestos de fórmula (J) también se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema de reacción 1a:



Esquema 1a

5

Los compuestos de fórmula (c) se pueden preparar mediante una reacción de Heck entre un compuesto de fórmula (b) y un compuesto de fórmula (a) donde Hal = bromo o yodo y  $j$ ,  $R^1$  y  $R^7$  son los definidos en el esquema de reacción 1. La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd-118, una base como bicarbonato de sodio o dicitohexilmetilamina y cloruro o bromuro de tetrabutilamonio. La reacción se realiza en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o dimetilacetamida a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C.

10

Los compuestos de fórmula (d) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (c) con guanidina o carbonato de guanidina en un solvente adecuado como metanol o etanol a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre 50 °C y 150 °C.

15

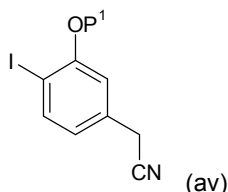
Los compuestos de fórmula (e), donde LG es un grupo saliente como halógeno o un grupo alquilsulfonilo o bencilsulfonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (d) con oxicluroso fosforoso, a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 110 °C. Alternativamente un compuesto de fórmula (e) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (d) con, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, como diclorometano, en presencia de una base como trietilamina o base de Hunigs a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C.

20

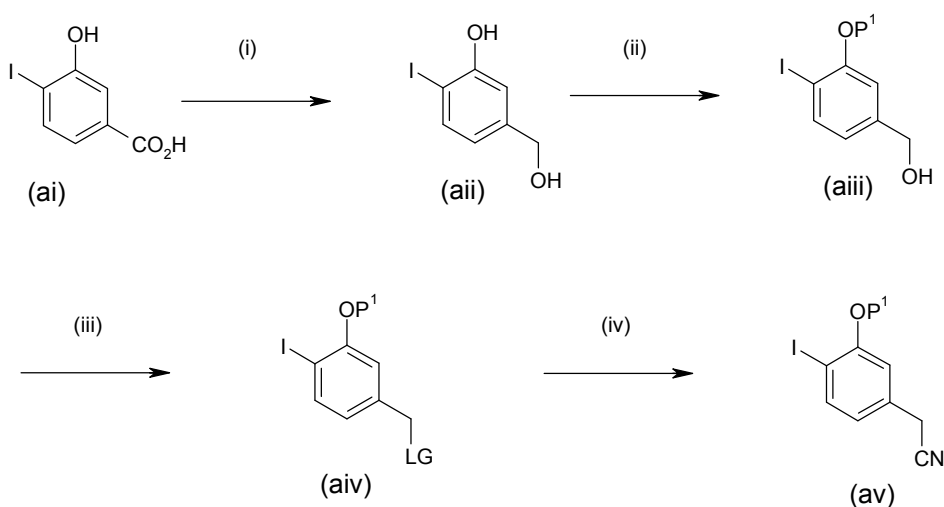
Los compuestos de fórmula (J) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (e) con exceso de una amina de fórmula R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH, en un solvente adecuado como butanol o 1,4-dioxano a una temperatura, por ejemplo,

entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.

5 Los compuestos de fórmula (a) se encuentran disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (a), designado (av), en el cual Hal es yodo, j es 1 y R<sup>7</sup> es hidroxilo protegido por un grupo protector P<sup>1</sup> (por ejemplo, metilo, etilo o bencilo)



se pueden preparar usando la ruta siguiente.



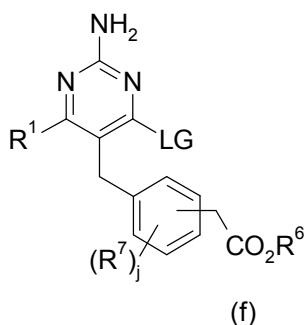
10 Los compuestos de fórmula (aai) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (ai) con un reductor, por ejemplo, complejo de borano-tetrahidrofurano, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 80 °C.

15 Los compuesto de fórmula (aiii) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (aai) con un agente alquilante de fórmula, P<sup>1</sup>LG, donde LG es un grupo saliente y P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo, en presencia de una base como carbonato de potasio, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 100 °C.

Los compuestos de fórmula (aiv), donde LG es un grupo saliente cloruro, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (aiii) con un agente de clorinación, como cloruro de tionilo, en un solvente adecuado como diclorometano a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C.

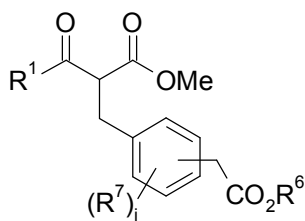
20 Los compuestos de fórmula (av) se puedan preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (aiv) con una sal de cianuro, como cianuro de potasio, en un solvente adecuado como dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida (o una mezcla de ambos solventes) a una temperatura, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 50 °C.

Un compuesto de fórmula (f), donde R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (1a) en la cual X<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>, X<sup>2</sup> representa un enlace y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (f)



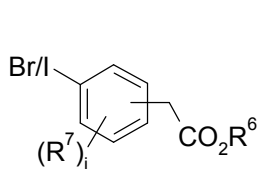
en la cual LG representa un grupo saliente y j, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son los definidos en la fórmula (I), con una amina de fórmula R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos en la fórmula (I), en un solvente adecuado como 1,4-dioxano a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente, la reacción se puede realizar en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.

- 5 Un compuesto de fórmula (f) se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 1a anterior, comenzando con un compuesto de fórmula (c1).

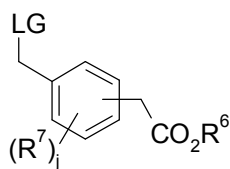


(c1)

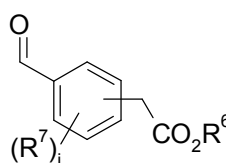
- 10 Un compuesto de fórmula (c1) se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 1a paso (i) usando un bromuro o yoduro aromático apropiado (g), a partir de un compuesto (h) o (j) usando los métodos descritos precedentemente:



(g)

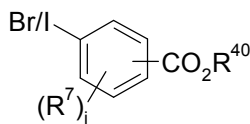


(h)



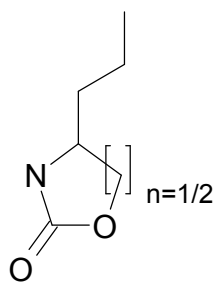
(j)

Un compuesto de fórmula (C) en el esquema de reacción 1 también se puede preparar usando la reacción química de Heck como anteriormente con un compuesto de fórmula (k):



(k)

- 15 Los compuestos de fórmula (J) en el esquema de reacción 1a también se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (e) donde LG es cloro, mediante una reacción de acoplamiento catalizada con paladio con un amino-alcohol protegido de fórmula (P<sup>a</sup>),

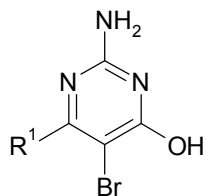


(P<sup>a</sup>)

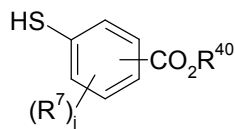
- 20 La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como 1,4-dioxano con un catalizador de paladio formado a partir de acetato de paladio y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y una base como carbonato de potasio. La reacción se puede realizar a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C.

Un compuesto de fórmula (II) en la cual X<sup>1</sup> representa un átomo de azufre se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) o (XIIIa) en la cual j, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>40</sup> son los definidos antes, y después siguiendo los pasos del esquema de reacción 1 a partir de la fórmula (D), o el compuesto de fórmula (II) se

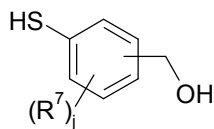
puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XIIIb) en la cual  $j$ ,  $R^1$  y  $R^7$  son los definidos antes, siguiendo los pasos del esquema de reacción 1 (vi)-(vii), (iii)-(iv) y después (viii).



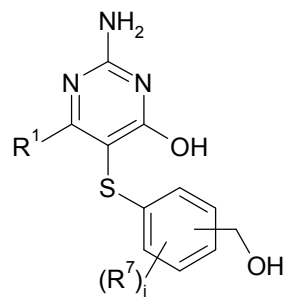
(XII)



(XIII)



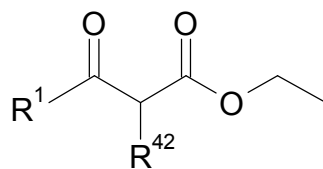
(XIIIa)



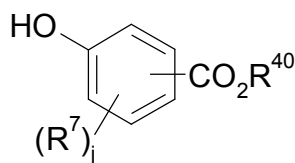
(XIIIb)

- 5 La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como etilenglicol, y una base como carbonato de potasio a una temperatura, por ejemplo, entre 80 °C y 200 °C.

Un compuesto de fórmula (II) en la cual  $X^1$  representa un átomo de oxígeno se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV), donde  $R^{42}$  representa un grupo saliente adecuado y  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^7$  y  $R^{40}$  son los definidos antes, y después siguiendo los pasos del esquema de reacción 1 a partir de la fórmula (C)



10

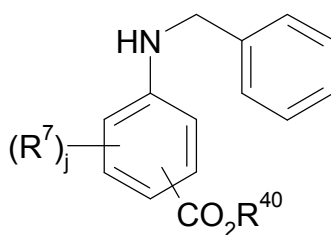
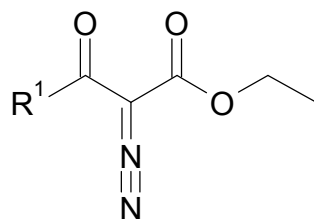


(XIV)

(XV)

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como tetrahidrofurano, y una base como carbonato de potasio a una temperatura, por ejemplo, entre 20 °C y 100 °C.

- 15 Un compuesto de fórmula (II) en la cual  $X^1$  representa un grupo NH se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XVII), donde  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^7$  y  $R^{40}$  son los definidos antes, y después siguiendo los pasos del esquema de reacción 1 a partir de la fórmula (C). El grupo protector de bencilo se puede eliminar mediante hidrogenación en un paso conveniente de la ruta.

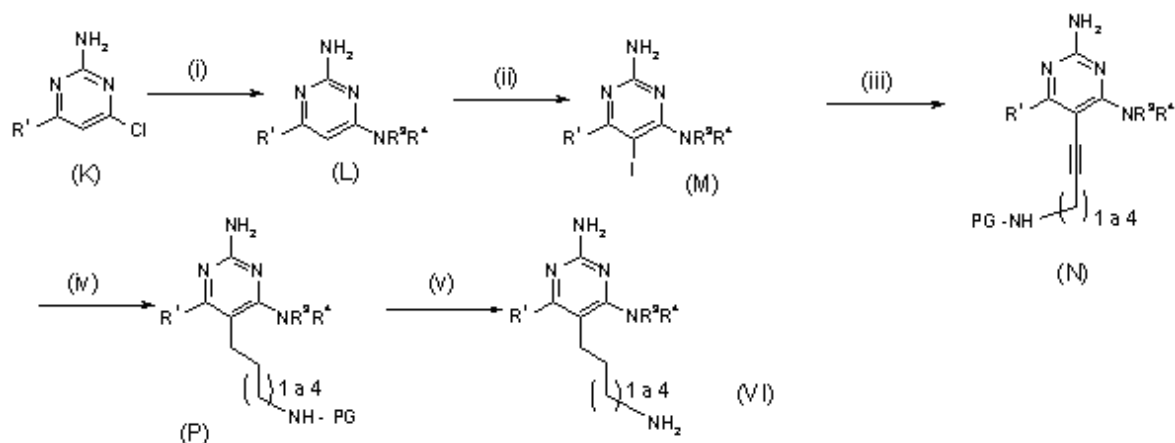


(XVI)

(XVII)

- 20 La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como tolueno, y un catalizador como acetato de rodio a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C.

Los compuestos de fórmula (VI) en la cual  $Z^1$  representa un grupo  $C_3$ - $C_6$  alqueno lineal se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2 en el cual PG representa un grupo protector de nitrógeno y  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos en la fórmula (I).



Esquema 2

5 Los compuestos de fórmula (L) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (K) con exceso de una amina de fórmula  $R^3R^4NH$  donde  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos antes, en un solvente adecuado como butanol o 1,2-dioxano a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.

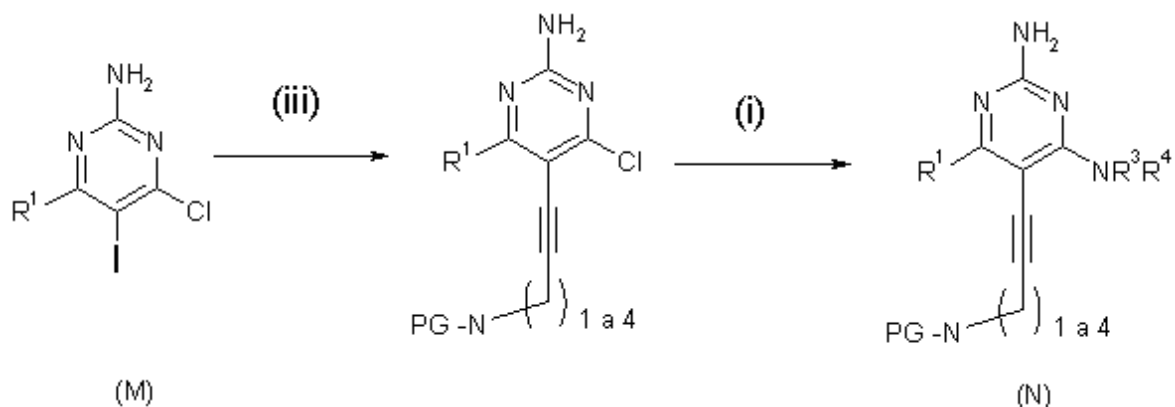
Los compuestos de fórmula (M) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (L) con yodo en presencia de una base como hidróxido de sodio, en un solvente orgánico adecuado como diclorometano y con agua. La reacción se puede realizar preferentemente a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C.

10 Los compuestos de fórmula (N) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (M) con un compuesto de fórmula (XVIII),  $HC\equiv C(CH_2)_{1-4}N-PG$ , donde PG es un grupo protector de nitrógeno. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), yoduro de cobre(I) y una base como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C.

15 Los compuestos de fórmula (P) se pueden preparar mediante reducción de un compuesto de fórmula (N) en condiciones de hidrogenación. La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador como paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno (1-20 bar) en un solvente adecuado como etanol a una temperatura, por ejemplo, entre, 20 °C y 100 °C.

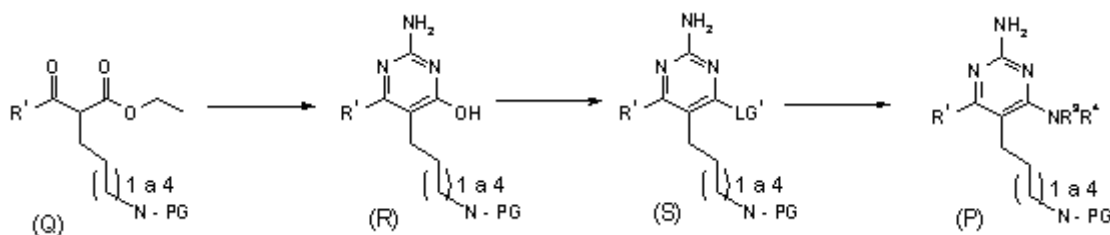
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar eliminando el grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula (P) de acuerdo con técnicas conocidas en el área.

Alternativamente se puede cambiar el orden de los pasos del esquema 2 de la manera siguiente:



20 Esquema 3

Los compuestos de fórmula (P) también se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 4, donde  $LG^1$  es un grupo saliente y  $R^1$  y PG son los definidos antes.



Esquema 4

Los compuestos de fórmula (Q) y (R) se pueden preparar con un método similar al que se muestra antes.

5 Un compuesto de fórmula (S) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (R) por activación del grupo hidroxilo. Cuando LG<sup>1</sup> representa cloro la reacción se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (R) con oxiclورو fosforoso, a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 110 °C. Alternativamente cuando LG<sup>1</sup> representa OSO<sub>2</sub>R<sup>41</sup> según se definió en la fórmula (VIII), un compuesto de fórmula (R) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula <sup>41</sup>RSO<sub>2</sub>Cl. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como diclorometano, y una base como trietilamina o base de Hunigs a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C.

10 Los compuestos de fórmula (P) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (S) con exceso de una amina de fórmula R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos antes, en un solvente adecuado como butanol o 1,2-dioxano a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.

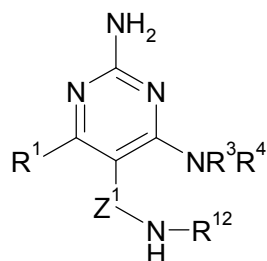
15 Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) y otros compuestos de fórmula (II) se pueden adquirir en el comercio, son bien conocidos en la bibliografía o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ib) y X<sup>3</sup> es NH se puede convertir en un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la cual X<sup>3</sup> es >NSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> mediante reacción con un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Cl. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente orgánico como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una base como piridina o trietilamina. Se emplean adecuadamente temperaturas en el rango entre 0 °C y 80 °C.

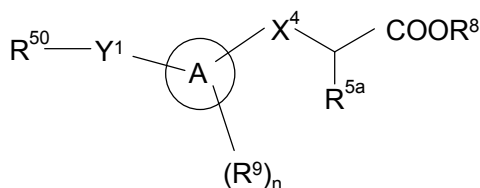
25 Además, un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ib) y X<sup>3</sup> es NH se puede convertir en un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la cual X<sup>3</sup> es >NCOR<sup>12</sup> mediante reacción con un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>COCl. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente orgánico como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una base como piridina o trietilamina. Se emplean adecuadamente temperaturas en el rango entre 0 °C y 80 °C. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo por activación de un ácido de fórmula R<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>H con un agente de acoplamiento como HATU o PyBop en un solvente orgánico como *N*-metilpirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, generalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o base de Hunigs) a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre 0 °C y 50 °C.

30 Aún más, un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ib) y X<sup>3</sup> es NH se puede convertir en un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la cual X<sup>3</sup> es >NCOCH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> mediante reacción con cloruro de cloroacetilo seguido de una amina de fórmula R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NH. La primera etapa se lleva a cabo adecuadamente en un solvente orgánico como diclorometano o acetonitrilo, con un equivalente de cloruro de cloroacetilo. Se emplean adecuadamente temperaturas en el rango entre 0 °C y 30 °C. En la segunda etapa la reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente orgánico como diclorometano o acetonitrilo, con exceso de una amina R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NH. Se emplean adecuadamente temperaturas en el rango entre 0 °C y 100 °C.

Un compuesto de fórmula (I), en la cual R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ib) y X<sup>3</sup> representa NR<sup>12</sup>CO o NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub> se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XX)



(XIX)



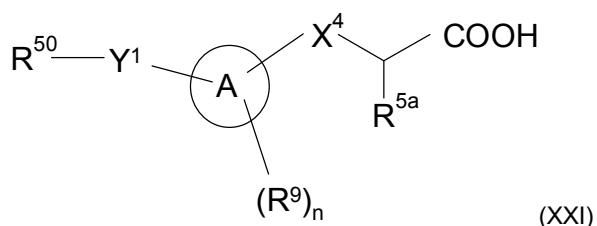
(XX)

40



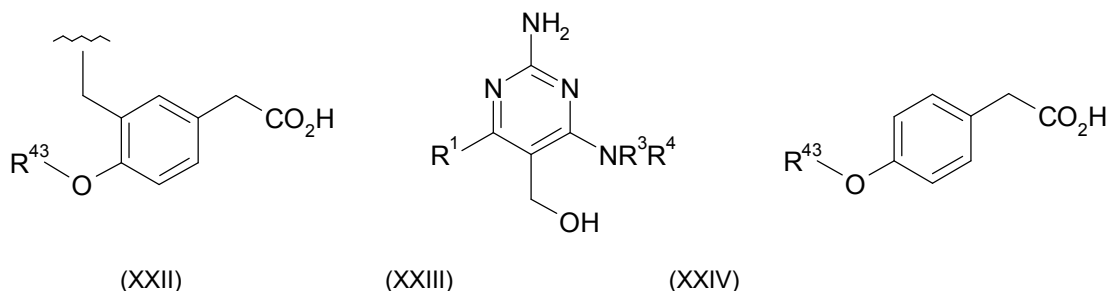
5 donde  $R^{50}$  representa  $SO_2-LG^2$  o  $CO-LG^2$ ,  $LG^2$  es un grupo saliente adecuado como cloro y los sustituyentes restantes son los definidos en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente orgánico como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una base como piridina o trietilamina. Se emplean adecuadamente temperaturas en el rango entre 0 °C y 80 °C. Alternativamente cuando  $R^{50} = CO_2H$ , la reacción se puede llevar a cabo por activación con un agente de acoplamiento como HATU,  $T_3P$  (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico) o PyBop en un solvente orgánico como *N*-metilpirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, generalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o base de Hunigs) a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre 0 °C y 50 °C.

10 Un compuesto de fórmula (IV), donde  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib) y  $X^3$  representa  $NR^{12}CO$  o  $NR^{12}SO_2$ , se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XXI) usando condiciones similares a las anteriores.



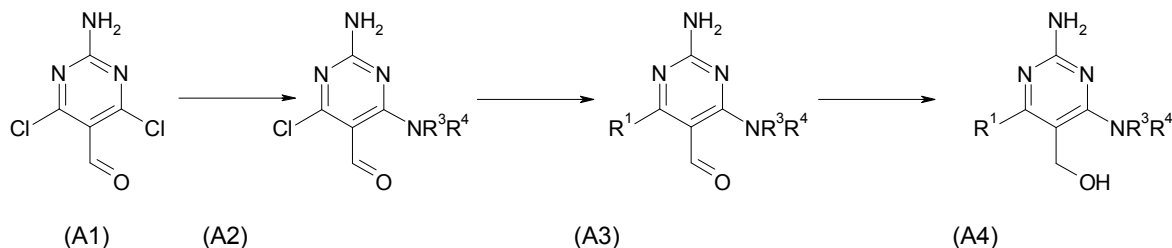
Un compuesto de fórmula (XIX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un aldehído o cetona en condiciones de aminación reductiva corrientes.

15 Un compuesto de fórmula (II) donde  $R^2$  representa un grupo de fórmula (XXII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (XXIV)



20 donde  $R^{43}$  es H o metilo y  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos antes. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo, en ácido clorhídrico acuoso a temperatura elevada.

Un compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar de acuerdo con el esquema 5:



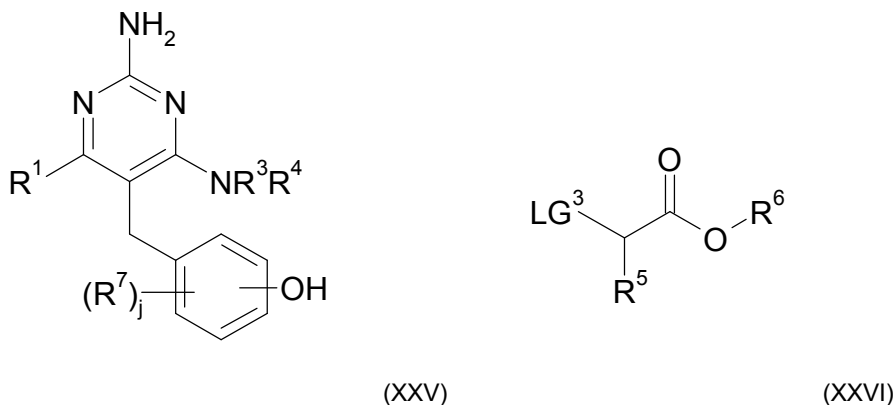
Esquema 5

25 Un compuesto de fórmula (A2) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A1) con una amina de fórmula  $R_3R_4NH$ . La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como trietilamina en un solvente orgánico como metanol. Se prefieren temperaturas en el rango de 50-100 °C.

30 Un compuesto de fórmula (A3), donde  $R^1$  es metilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A2) con tetrametilestannano. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador como  $Pd(PPh_3)_4$  en un solvente orgánico como dimetilformamida. Se prefieren temperaturas en el rango de 50-120 °C. Un compuesto de fórmula (A3), donde  $R^1$  es alcoxi o alquiltiol, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A2) con el alcohol o alquiltiol apropiado en presencia de una base como hidruro de sodio.

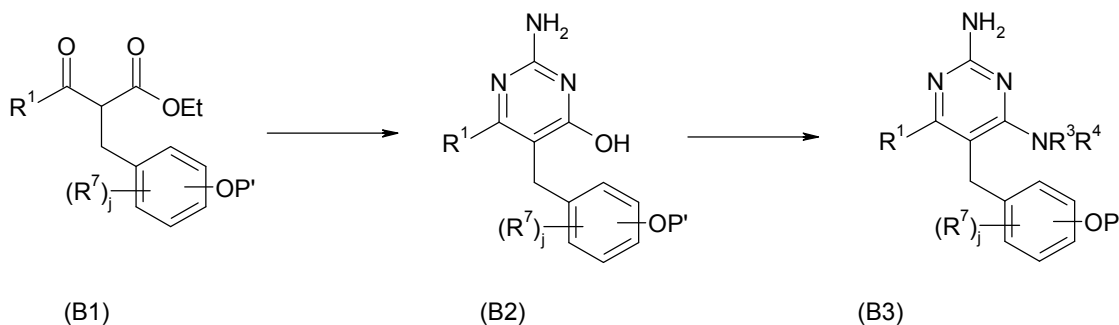
Un compuesto de fórmula (A4) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A3) con un reductor como borohidruro de sodio. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico como metanol a una temperatura en el rango de 0-50 °C.

5 Un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ia), donde X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub> y X<sup>2</sup> es O se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) con un compuesto de fórmula (XXVI)



10 donde LG<sup>3</sup> es un grupo saliente como cloro, bromo o mesilato y j, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son los definidos en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como carbonato de potasio en un solvente orgánico como dimetilformamida a una temperatura en el rango de 20-100 °C.

Un compuesto de fórmula (XXV) se puede preparar de acuerdo al esquema 6 siguiente:



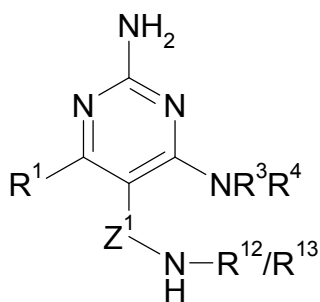
Esquema 6

15 donde j, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son los definidos antes y P' es hidrógeno o un grupo protector.

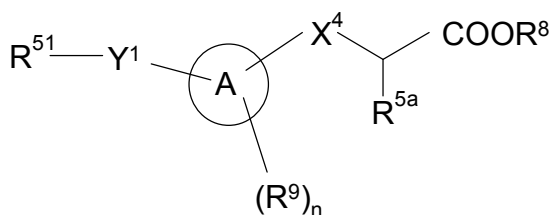
Los compuestos de fórmula (B2) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (B1) con guanidina o carbonato de guanidina en un solvente adecuado como metanol o etanol a una temperatura, por ejemplo, en el rango entre 50 °C y 150 °C.

20 Los compuestos de fórmula (B3) se pueden preparar en dos pasos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (B2) con un compuesto de fórmula <sup>41</sup>RSO<sub>2</sub>Cl, seguido de una amina de fórmula R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH. El primer paso se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como DCM, y una base como trietilamina o base de Hunigs a una temperatura, por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C. El segundo paso se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como butanol o 1,2-dioxano a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 150 °C. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un microondas a una temperatura, por ejemplo, entre 50 °C y 200 °C.

25 Un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ib), donde X<sup>3</sup> es NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup> o NR<sup>13</sup>CONR<sup>12</sup> se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (XXVIII)



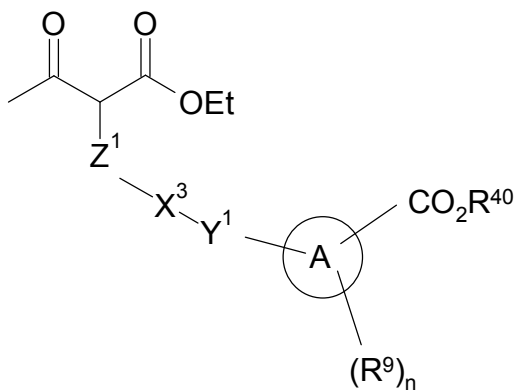
(XXVII)



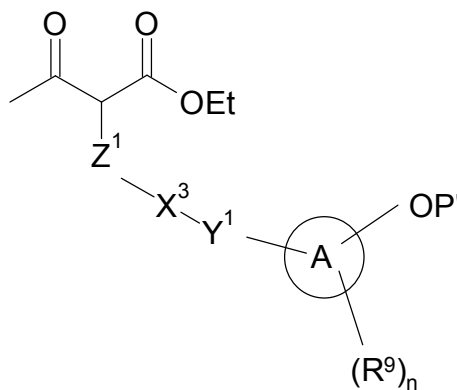
(XXVIII)

5 donde  $R^{51}$  se define como  $Cl-C(O)NR^{12}/R^{13}-y n$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Z^1$ ,  $Y^1$ ,  $A$ ,  $X^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{5a}$  y  $R^8$  son los definidos antes. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como diclorometano, y una base como trietilamina o base de Hunigs a una temperatura, por ejemplo, entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

Un compuesto de fórmula (I) donde  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXIX) o (XXX) usando los mismos métodos que en el esquema 1 y la química dinámica anterior. Esta ruta es adecuada, por ejemplo, cuando números  $X^3$  en las fórmulas (XXIX) y (XXX) es  $S(O)_p$  u O.



(XXIX)



(XXX)

10 Los compuestos de las fórmulas (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) y (XXX) se pueden adquirir en el comercio, son bien conocidos en la bibliografía o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas.

15 Los técnicos con experiencia en el área apreciarán que en el proceso de la presente invención ciertos grupos funcionales como los grupos fenol, hidroxilo o amino de los reactivos pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

20 La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>ra</sup> edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente en una sal de adición de ácido como la sal de clorhidrato, bromhidrato, bencenosulfonato (besilato), sacarina (por ejemplo, monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

25 Los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se debe comprender que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluidos los atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas incluidos los racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseables.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como medicamentos, en particular actividad como moduladores de los receptores tipo toll (especialmente TLR7), y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de:

1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias entre ellas asma, incluidas el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la aspirina y la

inducida por AINE) y la inducida por el polvo, tanto la intermitente como la persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y otras enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluida alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis por complicación de terapia antineoplásica e infecciones crónicas, incluidas tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluido el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica incluida la rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida la rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infecciones virales agudas incluido el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincitial, gripe, coronavirus (incluido síndrome respiratorio agudo grave SARS, por sus siglas en inglés) y adenovirus;

2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitides, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluida en erupciones fijas por fármacos;

3. Ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluida la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las virales, micóticas y bacterianas;

4. genitourinario: nefritis incluida intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluida la cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

5. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de la transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el receptor;

6. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluida la artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary;

7. oncología: tratamiento de los cánceres comunes incluidos de próstata, de mama, de pulmón, de ovario, pancreático, de intestino y colon, de estómago, tumores de piel y cerebro y neoplasias que afectan la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluida la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas de tumores, y síndrome paraneoplásicos; y,

8. enfermedades infecciosas: enfermedades virales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, virus de la viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de los papilomas humanos (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VVZ), rinovirus, adenovirus, coronavirus, virus de la gripe, virus paragripal; enfermedades bacterianas como tuberculosis y micobacteriosis aviar, lepra; otras enfermedades infecciosas, como micosis, clamidiasis, candidiasis, aspergilosis, meningitis criptocócica, neumonía neumocistósica, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección tripanosómica y leishmaniosis.

Por lo tanto, la presente invención estipula un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, para usar en terapia.

En otro aspecto, la presente invención estipula el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" se deben interpretar como correspondiente.

Se espera que la profilaxis sea particularmente importante para el tratamiento de personas que han sufrido episodios previos, o de lo contrario que se considera que corren un gran riesgo de sufrir, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas que corren riesgo de padecer una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o las que han sido identificadas por pruebas genéticas o de detección sistemática como particularmente propensas a padecer la enfermedad o afección.

En particular, los compuestos de la invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden usar el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis.

5 La invención estipula además un método de tratamiento o de reducción del riesgo de padecer, una enfermedad o afección que comprende o se produce a partir de una proliferación celular anormal (por ejemplo, un cáncer), donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como las definidas precedentemente.

10 La invención estipula también un método de tratamiento o de reducción del riesgo de padecer, una enfermedad o afección obstructiva de las vías respiratorias (por ejemplo, asma o EPOC) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como las definidas precedentemente.

15 Para los usos terapéuticos mencionados precedentemente la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el rango entre 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces, la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango entre 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg}/\text{kg}$ ).

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como tales pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I) o sus sal (principio activo) está en asociación con una adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

25 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre 0,05 y 99% en peso (por ciento en peso), más preferentemente entre 0,05 y 80% en peso, aún más preferentemente entre 0,10 y 70% en peso, e incluso aún más preferentemente entre 0,10 y 50% en peso de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en el total de la composición.

30 La presente invención también estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención estipula además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, con una adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo, a la piel o a los pulmones y/o las vías respiratorias) en la forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en la forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para inyección (incluidas intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); o por administración rectal en forma de supositorios.

40 Las formulaciones de polvo seco y aerosoles HFA presurizados de los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para la inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferentemente un diámetro medio de masa de menos de 10 micras ( $\mu\text{m}$ ) y se puede suspender en una mezcla propelente con ayuda de un dispersante, como un ácido graso  $\text{C}_8\text{-C}_{20}$  o una de sus sales, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un tensioactivo perfluorinado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o multidosis, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

50 Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol y almidón. Alternativamente el compuesto finamente dividido se puede recubrir con otra sustancia. La mezcla de polvo también se puede distribuir en 55 cápsulas de gelatina dura, que cada una contenga la dosis deseada del principio activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se deshacen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede colocar en el recipiente para el fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el que se conoce como Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación ni de la dosis deseada que después es inhalada por el paciente. Con este sistema el principio activo, con o sin una sustancia portadora, es suministrado al paciente.

Para la administración oral el compuesto de la invención se puede mezclar con un ayudante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y después comprimir en forma de comprimidos. Si se necesitan comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describió antes, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico que se volatiliza fácilmente.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención se puede mezclar, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes mencionados precedentemente para los comprimidos. También se pueden rellenar las cápsulas de gelatina dura con las formulaciones líquidas o semi sólidas del compuesto de la invención.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral también pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contengan el compuesto de la invención, equilibrándolas con azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener colorantes, saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como espesante u otros excipientes conocidos por los técnicos del área.

Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables) también se pueden administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

Por consiguiente, la invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención se administra simultáneamente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas.

El tratamiento contra el cáncer definido precedentemente se puede aplicar como una monoterapia o puede incluir, además del compuesto de la invención, una cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como los que se usan en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatina, oxiplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas como 5- fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); antimicóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polocinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y campotecina);

(ii) citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa como finasteride;

(iii) agentes antiinvasión (por ejemplo inhibidores de la familia de la cinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6658-6661), e inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa o anticuerpos para Heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos antifactor de crecimiento y anticuerpos antireceptor del factor del crecimiento (por ejemplo el anticuerpo trastuzumab anti-erbB2 [Herceptin™], el anticuerpo panitumumab anti-EGFR, el anticuerpo cetuximab anti-erbB1 [Erbix, C225] y todos los anticuerpos antifactor de crecimiento o antireceptor del factor de crecimiento divulgados por Stern *et al.* *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Vol. 54, pp 11-29); dichos inhibidores también incluyen los inhibidores de la tirosina cinasa, por ejemplo los inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo los inhibidores de la familia de tirosina cinasas EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-

cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina cinasa erbB2 como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de los hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de los hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de la cinasa abl, inhibidores del receptor de cinasa IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de la cinasa aurora (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la cinasas dependientes de ciclina como inhibidores de CDK2 y/o de CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo antifactor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y los inhibidores del receptor VEGF de tirosina cinasa como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 dentro de WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi) quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro de WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), compuestos como los divulgados en las solicitudes de patentes internacionales WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina)];

(vi) agentes de daño vascular como Combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) las terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a los blancos indicados antes, como ISIS 2503, un antisentido antiras;

(viii) los métodos de terapia génica, incluidos por ejemplo los métodos para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, los métodos GDEPT (terapia enzima-profármaco dirigida al gen) como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitro reductasa bacteriana y los métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y

(ix) los métodos inmunoterápicos, incluidos por ejemplo los métodos ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citosinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, los métodos para disminuir la anergia de las células T, los métodos que usan células inmunitarias transfectadas como las células dendríticas transfectadas con citosinas, los métodos que usan líneas de células tumorales transfectadas con citosinas y los métodos que usan anticuerpos anti idiopáticos.

Además, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha) inhibidores como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulinas del receptor TNF (como Enbrel); inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa COX-1/COX-2 ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina), inhibidores de COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticoesteroides (administrados ya sea por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, lefunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranoquina u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianoftaleno piridinil-sustituido como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina como L-746,530; o un compuesto indol o quinolina como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor para los leucotrienos (LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4) seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazinas-3-1 como L-651,392; compuestos amidino como CGS-25019c; benzoxalaminas como ontazolast; bencencarboximidamidas como BIII 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) como una metilxantanina incluidas teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluido un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicados por vía oral, tópica o parenteral.
- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 2 de histamina gastroprotector.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.
- 10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un anticolinérgico incluido un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3), atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.
- 15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un agonista del receptor adrenérgico beta (incluidos los subtipos 1-4 de los receptores beta) como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.
- 20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un mimético del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un glucocorticoide como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.
- 25 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de las metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10) y estromelina-3 (MMP-11), y MMP-9 y MMP-12.
- 30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con moduladores de la función del receptor de quimiocina como los antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia de C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia de C-X-C) y CX3CR1 para la familia de C-X3-C.
- 35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con una citosina o un modulador de la función de citosina, incluidos los interferones alfa, beta y gamma, interleucinas (IL) incluidas IL1 a 15, y los antagonistas o inhibidores de las interleucinas, incluidos los agentes que actúan sobre la vía de señalización de la citosina.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig como anti-IgE (omalizumab).
- 40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con otro antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditranol o calcipotriol.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un antibiótico como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un antiviral incluidos aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosido de la transcriptasa inversa como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídicos de la transcriptasa inversa como nevirapina o efavirenz.
- 45 En otro aspecto la presente invención estipula una combinación (por ejemplo para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, y uno o más agentes seleccionados independientemente entre:
- 50
- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
  - un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\beta_2$  (como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol);



- un inhibidor de la fosfodiesterasa (como un inhibidor de PDE4);
- un inhibidor de la proteasa (como un inhibidor de la elastasa neutrofílica o de la metaloproteasa de matriz MMP-12);
- un glucocorticoide;
- 5     • un anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina (como un antagonista del receptor CCR1), y
- un inhibidor de la función de cinasa (como las cinasas p38 o IKK).

10    La invención también estipula un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, y una preparación de un segundo principio activo que es

- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
- un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\beta_2$ ;
- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- 15    • un glucocorticoide;
- un anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina; o
- un inhibidor de la función de la cinasa;

para el uso simultáneo, secuencial o por separado en terapia.

20    En otro aspecto, la invención estipula un conjunto que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas precedentemente, y una preparación de un segundo principio activo que es

- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
- un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\beta_2$ ;
- 25    • un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un glucocorticoide;
- un anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina; o
- 30    • un inhibidor de la función de la cinasa;

e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o por separado de las preparaciones a un paciente que las necesita.

La presente invención se explicará aún más por referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes.

35    A menos que se indique lo contrario las reacciones se realizaron bajo nitrógeno y las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio. RPHPLC significa HPLC preparativa de fase reversa usando columnas Waters Symmetry C8, Xterra, XBridge o Phenomenex Gemini, usando acetonitrilo y o bien acetato de amonio acuoso, amoníaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como amortiguador cuando corresponda. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice. Tratar con SCX significa que la mezcla se absorbió sobre SCX y se eluyó con un solvente apropiado como metanol o acetonitrilo, después la base libre producto se eluyó con amoníaco acuoso/metanol.

40    En los ejemplos se usan las abreviaturas siguientes:

EtOAc        acetato de etilo

	DCM	diclorometano
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	THF	tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
	EtOH	etanol
	TFA	ácido trifluoroacético
10	HCl	ácido clorhídrico
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
	NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
	TEA	trietilamina
	MeCN	acetonitrilo
15	Pd/C	paladio sobre carbono
	T <sub>3</sub> P	anhídrido cíclico del ácido 1- propanofosfónico
	DMAP	4- dimetilaminopiridina
	PS-TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno unido a poliestireno
	MTBE	éter metil terc-butílico
20	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	Pd-118	cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio(II)
	KOH	hidróxido de potasio
	sat.	saturado/a
	aq.	acuoso/a
25	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	TMS-Cl	cloruro de trimetilsililo
	conc.	concentrado/a
	rt	temperatura ambiente
30	h	horas
	min	minutos
	M	molar
	MS	espectrometría de masas
	PyBop	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
35	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	APCI	método de ionización química a presión atmosférica
	ESI	método de ionización por electronebulización

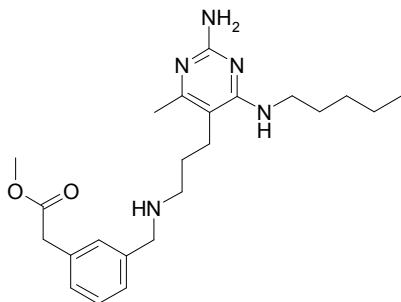
NMR resonancia magnética nuclear

**Detalles instrumentales:**

- 5 ○ XRPD – máquina PANalytical CubiX PRO en configuración  $\emptyset - \emptyset$  en el rango de escaneo de  $2^\circ$  a  $40^\circ 2\theta$  con 100 segundos de exposición cada  $0,02^\circ$  de incremento. Los rayos X fueron generados por un tubo de cobre de foco fino largo operado a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X del cobre fue de 1,5418 Å. Los datos se recogieron en un portamuestras de fondo cero en el que se colocaron ~ 2 mg del compuesto. El portamuestras se hizo de un único cristal de sílice, que se cortó a lo largo de un plano no difractante y después se pulió con un acabado ópticamente plano. Los rayos X. incidentes sobre esta superficie se invirtieron mediante extinción de Bragg.

10 **Ejemplo 1**

**2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,**



**(i) 6-Metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina**

- 15 Se combinaron 2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidina (10 g) y pentilamina (20 ml) en dioxano (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 42 h. Se evaporaron los solventes, el producto se tomó en DCM, se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio sat., solución saturada de cloruro de sodio, se secó y el solvente se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 8,3 g.

LC-MS m/z 195 ESI

**(ii) 5-Yodo-6-metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina**

- 20 Se agregó una solución de yodo (11,92 g) en DCM (300 ml) a una mezcla en agitación del producto del paso (i) (8,3 g) e hidróxido de sodio (3,42 g) en agua (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de metabisulfato de sodio, después con solución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secaron y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía, eluyendo con DCM:MeOH; 95:5 para dar el compuesto del subtítulo, 11 g.

25 LC-MS m/z 321 ESI

**(iii) 3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo**

- 30 Se disolvió prop-2-inilcarbamato de terc-butilo (7,27 g) en THF (50 ml), se purgó brevemente con nitrógeno y después se agregó yoduro de cobre(I) (0,298 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min después se agregaron el producto del paso (ii) (5 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,903 g) y TEA (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 20 h y se enfrió a rt. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se tomó en MeOH y se purificó mediante resina SCX. El producto se purificó aún más por cromatografía, eluyendo con DCM:MeOH 95:5 para dar el compuesto del subtítulo, 3,7 g.

LC-MS m/z 348 ESI

**(iv) 3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino) pirimidin-5-il)propilcarbamato de terc-butilo**

- 35 Se disolvió el producto del paso (iii) (3,7 g) en EtOH (100 ml) y después se agregó 5% de Pd/C (300 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a 3 bar durante 16 h. El catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el solvente para dar el compuesto del subtítulo, 3,8 g.

LC-MS m/z 352 ESI

**(v) 5-(3-Aminopropil)-6-metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina**

Se disolvió el producto del paso (iv) (3,8 g) en DCM (100 ml) y TFA (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se tomó en MeOH. El producto se purificó mediante resina SCX para dar el compuesto del subtítulo, 2,3 g.

5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*6):  $\delta$  6,79 - 6,71 (m, 1H); 5,51 - 5,44 (m, 2H); 3,27 - 3,19 (m, 4H); 2,38 - 2,28 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,57 - 1,36 (m, 4H); 1,33 - 1,18 (m, 4H); 0,87 (t, 3H)

LC-MS m/z 252 ESI

**(vi) 2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo**

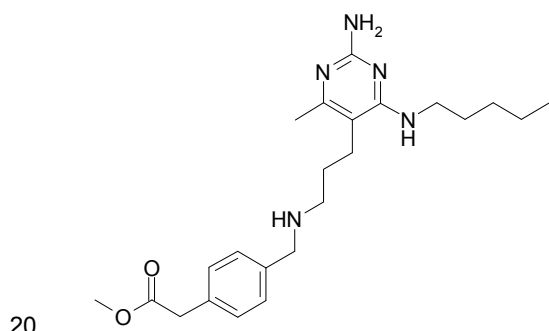
10 Se disolvió el producto del paso (v) (1 g) en THF (30 ml) y después se agregaron ácido acético (0,239 g, 0,23 ml) y 2-(3-formilfenil)acetato de metilo (0,709 g) seguido de MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 72 h y después se agregó borohidruro de sodio (0,1506 g). Después de 2 h se agregó otra porción de borohidruro de sodio (0,0452 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se agregó otra porción de borohidruro de sodio (0,1506 g) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Se evaporaron los solventes y el producto se purificó por cromatografía, eluyendo con DCM:MeOH 97:3 a 80:20 para dar el compuesto del título, 0,5 g.

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*6):  $\delta$  7,31 - 7,18 (m, 3H); 7,12 (d, 1H); 6,54 (t, 1H); 5,48 (d, 2H); 3,65 (d, 4H); 3,60 (s, 3H); 3,27 - 3,17 (m, 2H); 2,49 - 2,44 (m, 2H); 2,35 (t, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,55 - 1,39 (m, 4H); 1,29 - 1,16 (m, 4H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 414 ESI

**Ejemplo 2**

**2-(4-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo**



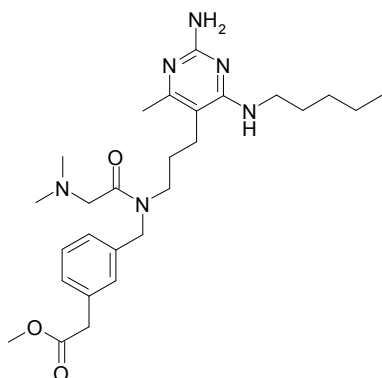
Se combinaron el producto del ejemplo 1 paso (v) (0,3 g) y 2-(4-formilfenil) acetato de metilo (0,213 g) en THF (20 ml), se agregó ácido acético (0,072 g) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. Se agregaron borohidruro de sodio (0,0677 g) y MeOH (3 gotas) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h. Se evaporaron los solventes y el producto se disolvió en MeOH y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 0,3 g.

25  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*6):  $\delta$  7,28 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 6,58 - 6,54 (m, 1H); 5,50 - 5,45 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,61 (d, 2H); 3,29 (s, 4H); 3,25 - 3,18 (m, 2H); 2,47 - 2,40 (m, 2H); 2,38 - 2,30 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,54 - 1,39 (m, 4H); 1,28 - 1,18 (m, 3H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 414 ESI

**Ejemplo 3**

30 **2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**



**(i) 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-cloroacetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

Se disolvió el producto del ejemplo 1 (0,1 g) en MeCN (10 ml) y se agregó cloruro de cloroacetilo (0,027 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se evaporaron los solventes para dar el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación posterior.

LC-MS m/z 490 ESI

**(ii) 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

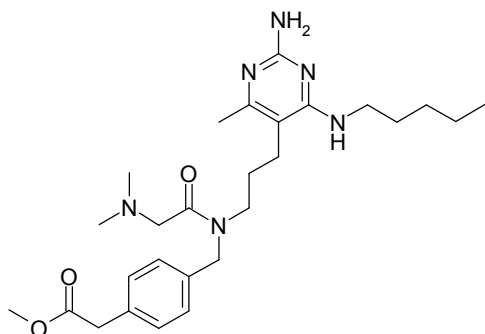
Se disolvió el producto del paso (i) (0,1 g) en MeOH y se agregó dimetilamina (2 M en MeOH, 0,61 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a rt, se evaporaron los solventes y el residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 24 mg.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,35 - 7,21 (m, 1H); 7,21 - 7,03 (m, 3H); 6,21 - 6,09 (m, 1H); 5,54 - 5,47 (m, 2H); 4,46 (s, 1H); 3,67 (s, 1H); 3,63 (s, 5H); 3,59 (s, 4H); 3,30 - 3,21 (m, 2H); 3,05 - 3,02 (m, 2H); 2,30 - 2,19 (m, 2H); 2,16 (d, 6H); 2,02 (s, 2H); 1,98 (s, 1H); 1,66 - 1,54 (m, 1H); 1,54 - 1,42 (m, 3H); 1,34 - 1,19 (m, 2H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 499 ESI

**Ejemplo 4**

**2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**



El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 y la amina apropiada.

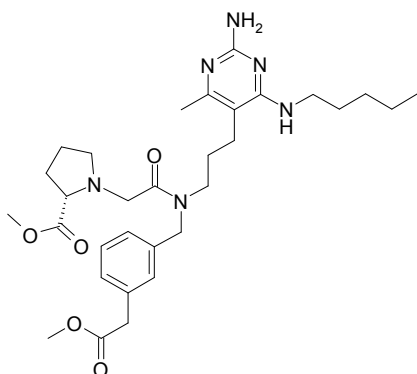
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,22 (dd, 2H); 7,17 - 7,11 (m, 2H); 6,20 - 6,11 (m, 1H); 5,53 - 5,47 (m, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,65 (d, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,27 - 3,20 (m, 2H); 3,04 (s, 2H); 2,30 - 2,20 (m, 2H); 2,19 - 2,13 (m, 7H); 2,02 (s, 2H); 1,99 (s, 1H); 1,64 - 1,54 (m, 1H); 1,53 - 1,42 (m, 3H); 1,33 - 1,19 (m, 5H); 0,86 (t, 3H).

LC-MS m/z 499 ESI

Los ejemplos 5 – 10 se prepararon usando el método del ejemplo 3 y la amina apropiada.

**Ejemplo 5**

**(S)-1-(2-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)(3-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

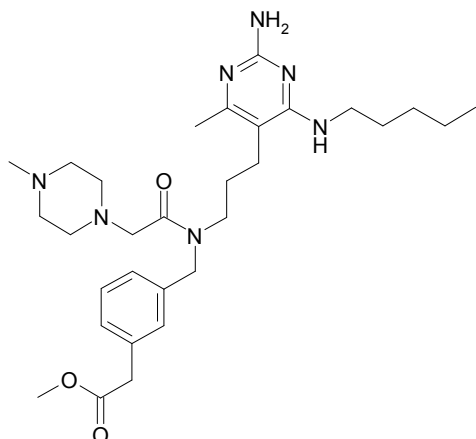


$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$  @90 °C;  $\delta$  7,33 - 7,19 (m, 1H); 7,19 - 7,03 (m, 3H); 5,80 - 5,70 (m, 1H); 5,21 - 5,12 (m, 2H); 3,68 - 3,51 (m, 6H); 3,45 - 3,21 (m, 5H); 2,98 - 2,92 (m, 6H); 2,33 - 2,22 (m, 2H); 2,00 (s, 4H); 1,84 - 1,71 (m, 3H); 1,59 - 1,45 (m, 4H); 1,34 - 1,22 (m, 6H); 0,86 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 583 ESI

### Ejemplo 6

**2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

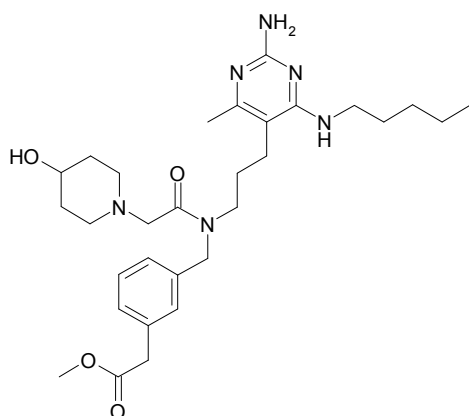


10  $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$  @90 °C;  $\delta$  7,34 - 7,19 (m, 1H); 7,19 - 7,03 (m, 3H); 5,84 - 5,75 (m, 1H); 5,20 - 5,11 (m, 2H); 3,61 (s, 4H); 3,36 - 3,23 (m, 4H); 3,08 (s, 2H); 2,98 - 2,93 (m, 2H); 2,47 - 2,17 (m, 10H); 2,13 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,60 - 1,47 (m, 4H); 1,34 - 1,23 (m, 5H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 554 ESI

### Ejemplo 7

15 **2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

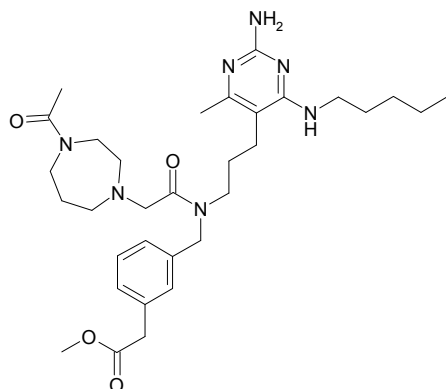


$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,30 - 7,04 (m, 4H); 5,81 - 5,75 (m, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,14 (s, 1H); 3,64 - 3,58 (m, 5H); 3,50 - 3,37 (m, 1H); 3,37 - 3,22 (m, 4H); 3,07 (s, 2H); 2,98 - 2,95 (m, 2H); 2,69 - 2,62 (m, 2H); 2,33 - 2,24 (m, 2H); 2,18 - 2,08 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,72 - 1,45 (m, 6H); 1,43 - 1,21 (m, 6H); 0,86 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 555 ESI

### Ejemplo 8

**2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

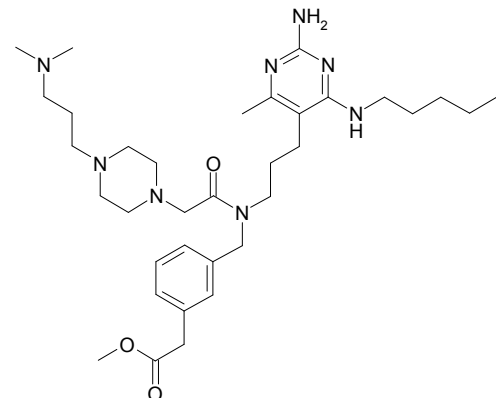


10  $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,40 - 7,02 (m, 4H); 6,23 - 6,13 (m, 1H); 5,57 - 5,46 (m, 2H); 4,68 - 4,44 (m, 2H); 3,71 - 3,62 (m, 4H); 3,60 (s, 4H); 3,48 - 3,36 (m, 4H); 3,30 - 3,23 (m, 5H); 2,68 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,31 - 2,19 (m, 2H); 2,04 - 1,92 (m, 4H); 1,52 - 1,42 (m, 2H); 1,32 - 1,19 (m, 6H); 0,89 - 0,82 (m, 3H)

LC-MS m/z 596 ESI

### Ejemplo 9

15 **2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

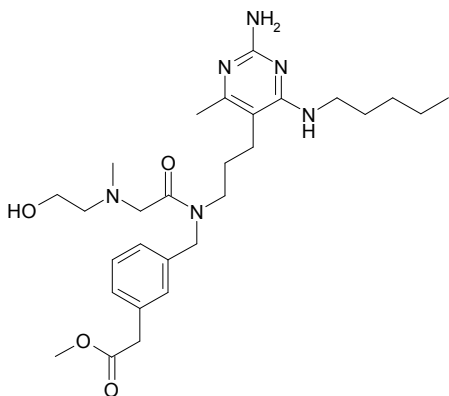


$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,37 - 6,98 (m, 4H); 6,23 - 6,08 (m, 1H); 5,57 - 5,44 (m, 2H); 4,66 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 3,70 - 3,56 (m, 5H); 3,42 - 3,34 (m, 2H); 3,29 - 3,21 (m, 4H); 3,11 - 2,99 (m, 2H); 2,40 - 2,14 (m, 12H); 2,10 (s, 5H); 2,09 - 1,97 (m, 3H); 1,69 - 1,38 (m, 6H); 1,34 - 1,18 (m, 5H); 0,93 - 0,77 (m, 3H)

LC-MS m/z 625 ESI

#### 5 Ejemplo 10

**2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

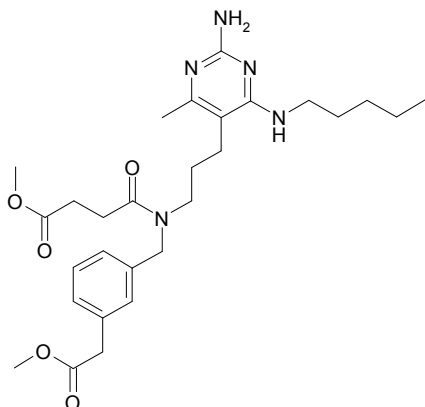


10  $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,37 - 6,99 (m, 4H); 6,22 - 6,09 (m, 1H); 5,59 - 5,44 (m, 2H); 4,69 (s, 1H); 4,56 - 4,32 (m, 3H); 3,69 - 3,56 (m, 5H); 3,27 - 3,21 (m, 4H); 3,20 - 3,14 (m, 2H); 2,29 - 2,18 (m, 5H); 2,01 (d, 4H); 1,64 - 1,42 (m, 5H); 1,34 - 1,14 (m, 5H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 529 ESI

#### Ejemplo 11

15 **4-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)(3-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-4-oxobutanoato de metilo**



20 Se disolvieron el producto del ejemplo 1 (61 mg), succinato de monometilo (23,4 mg) y TEA (0,062 ml) en DCM (15 ml) después se agregó HATU (61,7 mg). La solución resultante se agitó a rt durante 16 h. Se evaporaron los solventes, el residuo se tomó en MeOH y el producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título como una goma incolora, 32 mg.

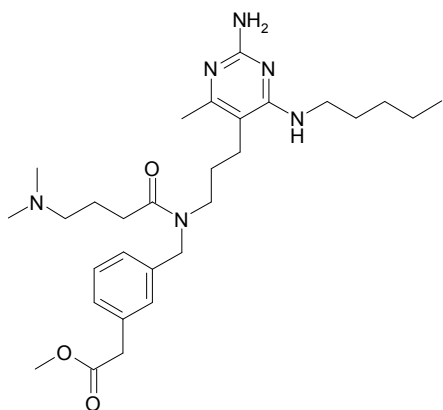
$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,36 - 7,02 (m, 4H); 6,24 - 6,09 (m, 1H); 5,55 - 5,46 (m, 2H); 4,63 - 4,42 (m, 2H); 3,71 - 3,51 (m, 8H); 3,29 - 3,19 (m, 4H); 2,71 - 2,62 (m, 2H); 2,32 - 2,17 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,60 - 1,42 (m, 4H); 1,34 - 1,18 (m, 5H); 0,89 - 0,80 (m, 4H)

LC-MS m/z 528 ESI

#### 25 Ejemplo 12

**2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-4-(dimetilamino)butanamido)metil)fenil)acetato de metilo**





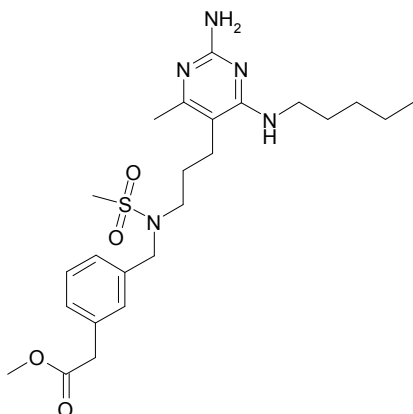
5 A una solución en agitación del producto del ejemplo 1 (58 mg), clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)butírico (28,2 mg) y TEA (0,059 ml) en DCM (15 ml), se le agregó HATU (58,7 mg) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a rt durante 16 h. Se evaporó el solvente, el residuo se tomó en MeOH y el producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 5 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,37 - 7,21 (m, 1H); 7,19 - 7,10 (m, 1H); 7,08 - 7,03 (m, 2H); 6,22 - 6,11 (m, 1H); 5,54 - 5,46 (m, 2H); 4,59 - 4,44 (m, 2H); 3,70 - 3,61 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,29 - 3,20 (m, 2H); 2,39 - 2,30 (m, 2H); 2,30 - 2,14 (m, 4H); 2,09 (s, 4H); 2,04 (s, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,72 - 1,57 (m, 2H); 1,57 - 1,42 (m, 4H); 1,33 - 1,18 (m, 6H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 527 ESI

### 10 Ejemplo 13

**2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)metilsulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo**



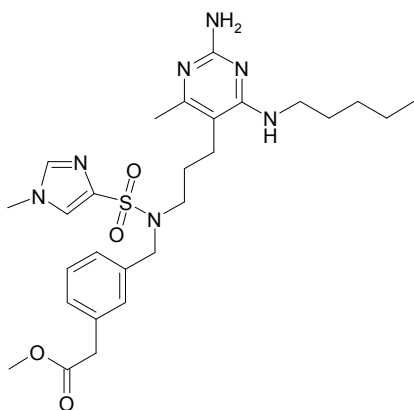
15 A una solución en agitación del producto del ejemplo 1 (70 mg) disuelto en DCM se le agregó cloruro de metanosulfonilo (16  $\mu\text{L}$ ) y TEA (28,3  $\mu\text{L}$ ) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a rt durante 16 h. Se evaporaron los solventes, el residuo se volvió a disolver en MeOH y el producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 32 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,33 - 7,27 (m, 1H); 7,23 - 7,15 (m, 3H); 6,14 - 6,07 (m, 1H); 5,52 - 5,47 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,28 - 3,20 (m, 2H); 3,19 - 3,12 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 2,20 - 2,13 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 1,51 - 1,40 (m, 4H); 1,32 - 1,19 (m, 5H); 0,86 (t, 3H)

20 LC-MS m/z 492 ESI

### Ejemplo 14

**2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo**



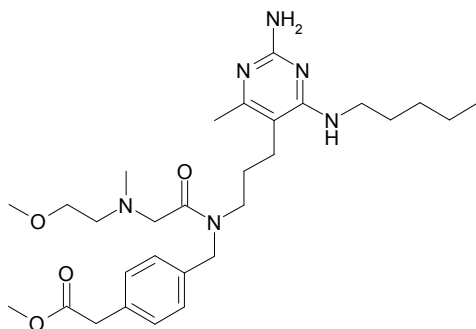
5 A una solución en agitación del producto del ejemplo 1 (80 mg) disuelto en DCM (5 ml) se le agregó cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (38,4 mg) y TEA (0,032 ml) bajo nitrógeno. Se agitó la solución resultante a rt durante 16 h, se evaporaron los solventes y el residuo se volvió a disolver en MeOH y el producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 69 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,83 - 7,81 (m, 1H); 7,78 - 7,76 (m, 1H); 7,33 - 7,10 (m, 4H); 6,07 - 6,02 (m, 1H); 5,48 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,64 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,25 - 3,11 (m, 4H); 2,14 - 2,07 (m, 2H); 1,85 (s, 3H); 1,49 - 1,39 (m, 2H); 1,40 - 1,17 (m, 6H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 558 ES+

#### 10 Ejemplo 15

**2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**



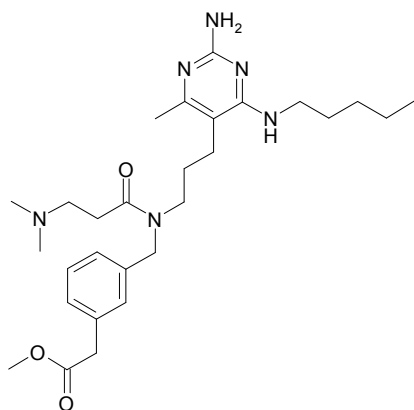
15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 y N-(2-metoxietil)metilamina.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,27 - 7,10 (m, 4H); 6,18 - 6,10 (m, 1H); 5,54 - 5,46 (m, 2H); 4,67 (s, 1H); 4,45 (s, 1H); 3,67 - 3,61 (m, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,41 (t, 1H); 3,29 - 3,20 (m, 8H); 3,16 (s, 1H); 3,12 (s, 1H); 2,59 - 2,53 (m, 1H); 2,30 - 2,17 (m, 5H); 2,01 (d, 3H); 1,62 - 1,41 (m, 4H); 1,33 - 1,18 (m, 5H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 543 ESI

#### 20 Ejemplo 16

**2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) propil)-3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)acetato de metilo**



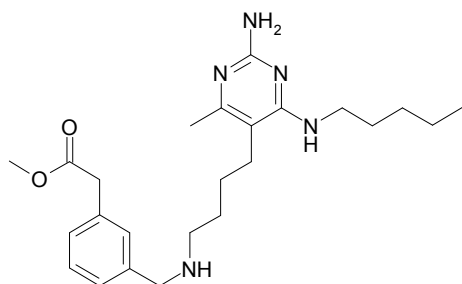
5 Se combinaron el producto del ejemplo 1 (80 mg) y clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino) propanoico (45 mg) en DCM (5 ml) después se agregaron TEA (73 mg) y HATU (101 mg). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. Se evaporaron los solventes, el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 32 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,37 - 7,02 (m, 4H); 6,24 - 6,11 (m, 1H); 5,55 - 5,45 (m, 2H); 4,62 - 4,39 (m, 2H); 3,69 - 3,62 (m, 2H); 3,59 (s, 4H); 3,27 - 3,18 (m, 4H); 2,47 - 2,34 (m, 2H); 2,30 - 2,20 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,08 - 1,95 (m, 6H); 1,57 - 1,44 (m, 4H); 1,32 - 1,19 (m, 5H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 513 ESI

## 10 Ejemplo 17

### 2-(3-((4-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)butilamino)metil)fenil)acetato de metilo



#### (i) 4-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)but-3-inilcarbamato de bencilo

15 Se disolvió but-3-inilcarbamato de bencilo (0,666 g) en THF (20 ml), se purgó brevemente con nitrógeno y se agregó yoduro de cobre(I) (0,042 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se agregaron el producto del ejemplo 1 paso (ii) (0,7 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,126 g) y TEA (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt y la capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se evaporó a presión reducida, se agregó MeOH y se filtró el sólido. El filtrado se purificó mediante resina SCX y después se purificó aún más por cromatografía, eluyendo con DCM:MeOH (95:5) para dar el compuesto del subtítulo, 0,4 g.

LC-MS m/z 396 ESI

#### (ii) 5-(4-Aminobutil)-6-metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina

25 Se disolvió el producto del paso (i) (0,2 g) en EtOH (20 ml) y después se agregó 5 % de Pd/C (100 mg) en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 4 bar durante toda la noche. Se filtró el catalizador, después se agregó 20% de Pd(OH) $_2$ /C (100 mg) en EtOH (5 ml) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 4 bar durante 3 h. Se filtró el catalizador y se evaporaron los solventes para dar el compuesto del subtítulo, 0,06 g.

LC-MS m/z 266 ESI

#### (iii) 2-(3-((4-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) butilamino)metil)fenil)acetato de metilo

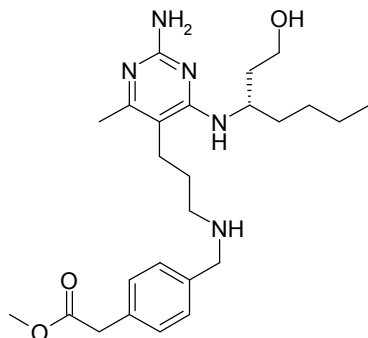
30 Al producto del paso (ii) (0,06 g), 2-(3-formilfenil) acetato de metilo (0,0403 g) y ácido acético (0,0136 g) en THF (10 ml) se les agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,1102 g). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, se evaporaron los

solventes y el residuo se disolvió en MeOH, se acidificó, se purificó mediante resina SCX y después por RPHPLC para dar el compuesto del título, 6 mg.

LC-MS m/z 428 ESI

### Ejemplo 18

#### 5 (S)-2-(4-((3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo



#### (i) (E)-Hept-2-enoato de terc-butilo

10 A una solución de valeraldehído (5,81 g) en THF (100 ml) se le agregó terc-butoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (25,4 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a rt. Se evaporaron los solventes, el residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 3% de EtOAc en isohexano para dar el compuesto del subtítulo, 8,5 g.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  6,86 (dt, 1H); 5,73 (dt, 1H); 2,25 - 2,09 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 1,47 - 1,27 (m, 4H); 0,90 (t, 3H)

#### (ii) (S)-3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)heptanoato de terc-butilo

15 Se agregó n-Butilitio (2,5M en hexanos, 27,66 ml) a una solución en agitación de (S)-N-bencil-1-feniletanamina (15,59 g) en THF (150 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 30 min después se agregó el producto del paso (i) (8,5 g) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se enfrió rápidamente con solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se calentó hasta rt. El producto se particionó entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 5% de EtOAc en isohexano para dar el compuesto del subtítulo, 12,7 g.

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,49 - 7,15 (m, 10H); 3,87 - 3,70 (m, 2H); 3,48 (d, 1H); 3,35 - 3,21 (m, 1H); 1,99 - 1,78 (m, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,39 (s, 9H); 1,36 - 1,14 (m, 6H); 0,88 (t, 3H)

LC-MS m/z 396 ESI

#### (iii) Ácido (S)-3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)heptanoico

25 Se disolvió el producto del paso (ii) (12 g) en DCM (40 ml) y TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. Se evaporaron los solventes para dar el compuesto del subtítulo, 17 g.

LC-MS m/z 340 ESI

#### (iv) (S)-3-(Bencil((S)-1-feniletil)amino)heptan-1-ol

30 Se disolvió el producto del paso (iii) (12 g) en THF (120 ml) y se agregó gota a gota complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 132,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche y después se agregó MeOH seguido de HCl 2 M (20 ml). Se evaporó la mezcla y el residuo se tomó en MeOH y se purificó mediante resina SCX y el residuo se purificó después por cromatografía en columna, eluyendo con 10-20% de EtOAc en isohexano para dar el compuesto del subtítulo, 6 g.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,45 - 7,13 (m, 10H); 4,00 - 3,91 (m, 1H); 3,85 (d, 1H); 3,69 (d, 1H); 3,56 - 3,43 (m, 1H); 3,27 - 3,15 (m, 1H); 2,84 - 2,71 (m, 1H); 2,61 (s, 1H); 1,77 - 1,63 (m, 1H); 1,55 (s, 2H); 1,47 - 1,20 (m, 8H); 0,93 (t, 3H)

35 LC-MS m/z 326 ESI

#### (v) (S)-3-Aminoheptan-1-ol

Una solución del producto del paso (iv) (5 g) y 5% de Pd/C (0,5 g) en EtOH (25 ml) se hidrogenó a 5 bar a rt durante 5 días. Se agregó otra porción de 5% de Pd/C (1,5 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 5 bar a rt durante 1 día más. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 1,8 g.

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,89 - 3,74 (m, 2H); 2,94 - 2,84 (m, 1H); 2,79 - 2,41 (m, 3H); 1,70 - 1,60 (m, 1H); 1,55 - 1,38 (m, 2H); 1,39 - 1,19 (m, 5H); 0,96 - 0,83 (m, 3H)

**(vi) 3-(2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo**

10 Se combinaron prop-2-inilcarbamato de terc-butilo (3,11 g), 4-cloro-5-yodo-6-metilpirimidin-2-amina (1,8 g) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,469 g) en TEA (100 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno gaseoso durante 3 min y después se agregó yoduro de cobre(I) (0,254 g). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h, después se enfrió hasta rt y se filtró. El filtrado se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se evaporaron los solventes. El material crudo se disolvió en MeOH (20 ml), se acidificó con ácido acético (1 ml) y se purificó por SCX y se purificó aún más por cromatografía, eluyendo con 10% de MeOH y 0,25% de amoníaco (7 N) en DCM para obtener el compuesto del subtítulo, 0,93 g.

$^1\text{H NMR}$  DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,33 (s, 2H); 4,01 - 3,93 (m, 1H); 3,30 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,40 (s, 9H)

15 LC-MS m/z 297 ESI

**(vii) (S)-3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo**

Se combinaron el producto del paso (vi) (200 mg) y el producto del paso (v) (177 mg) en butan-1-ol (5 ml) y se hicieron reaccionar en un microondas CEM, a 120 °C durante 1 h. Se evaporaron los solventes y el producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% de MeOH en EtOAc para obtener el compuesto del subtítulo, 170 mg.

20 LC-MS m/z 392 ESI

**(viii) (S)-3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propilcarbamato de terc-butilo**

El producto del paso (vii) (100 mg) y Pd/C (30 mg) en EtOH (5 ml) se hidrogenaron a 3 bar a rt durante 16 h. Se filtró el catalizador y se evaporó el solvente para dar el compuesto del subtítulo, 76 mg.

LC-MS m/z 396 ESI

25 **(ix) (S)-3-(2-Amino-5-(3-aminopropil)-6-metilpirimidin-4-ilamino)heptan-1-ol**

30 Se disolvió el producto del paso (viii) (76 mg) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se evaporó el solvente y el material crudo se disolvió en MeOH (5 ml) y se purificó por SCX. El producto se disolvió en THF (10 ml) después se agregó hidróxido de litio (12,2 mg) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se evaporaron los solventes y el producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el producto del subtítulo, 40 mg.

LC-MS m/z 297 ESI

**(x) (S)-2-(4-((3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il) propilamino)metil)fenil) acetato de metilo**

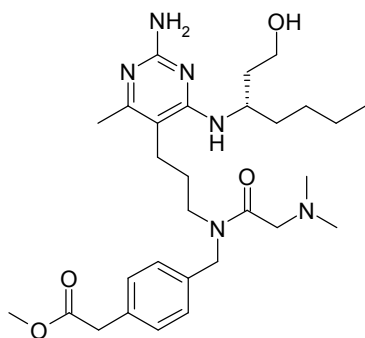
35 A1 solución del producto del paso (ix) (57 mg) en THF (5 ml) se le agregó éster metílico del ácido (4-formilfenil)acético (51 mg) y ácido acético (0,011 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 h, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg) y la solución resultante se agitó a rt durante 16 h. Se agregó TEA (0,013 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h. Se evaporaron los solventes, el residuo se volvió a disolver en MeOH y se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 2,7 mg.

40  $^1\text{H NMR}$  DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,28 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,09 - 6,03 (m, 1H); 5,53 (s, 2H); 4,53 - 4,43 (m, 1H); 4,19 - 4,09 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 3,42 - 3,35 (m, 2H); 3,30 - 3,28 (m, 2H); 2,40 - 2,31 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,70 - 1,58 (m, 2H); 1,56 - 1,39 (m, 4H); 1,31 - 1,18 (m, 5H); 0,84 (s, 3H)

LC-MS m/z 458 ESI

**Ejemplo 19**

45 **(S)-2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**



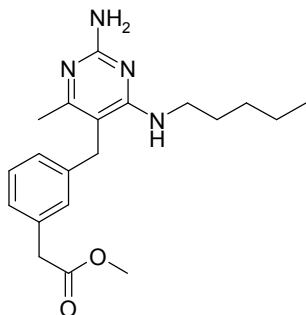
Se disolvió el producto del ejemplo 18 (5,7 mg) en acetonitrilo (2 ml) y se agregó cloruro de cloroacetilo (0,991  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El solvente se evaporó y se agregó dimetilamina (2 M en MeOH, 0,016 ml) en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después se agregó más dimetilamina (2 M en MeOH, 0,016 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 16 h. Se agregó otra alícuota de dimetilamina (0,039 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se evaporaron los solventes y el residuo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 1,5 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$  @90°C;  $\delta$  7,21 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 5,48 - 5,42 (m, 1H); 5,19 (s, 2H); 3,60 (s, 5H); 3,49 - 3,38 (m, 2H); 3,36 - 3,25 (m, 2H); 3,06 (s, 2H); 2,99 - 2,95 (m, 2H); 2,33 - 2,28 (m, 2H); 2,18 (s, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,72 - 1,46 (m, 6H); 1,33 - 1,20 (m, 6H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 543 ESI

### Ejemplo 20

#### 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo



##### 15 (i) Éster etílico del ácido [3-(2-amino-4-hidroxi-6-metil-pirimidin-5-ilmetil)]-benzoico

Se agregó carbonato de guanidina (2,71 g) a una solución en agitación de éster metílico del ácido 3-(2-etoxicarbonil-3-oxo-butil)-benzoico (2,12 g) en EtOH (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y se dejó enfriar. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (30 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se suspendió en EtOAc (30 ml). El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro, 2,12 g, que se usó sin purificación posterior.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,77 - 7,73 (m, 2H); 7,46 - 7,36 (m, 2H); 6,50 (s, 2H); 4,29 (q, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,30 (t, 3H)

##### 20 (ii) Éster etílico del ácido [3-(2-amino-4-cloro-6-metil-pirimidin-5-ilmetil)]-benzoico

Se agregó el producto del paso (i) (1,9 g) a oxiclورو fosforoso (30 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar y se evaporó el oxiclورو fosforoso a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a pH ~ 7 usando bicarbonato de sodio. Después la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido, 1,65 g, que se usó sin purificación posterior.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,80 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,49 - 7,34 (m, 2H); 6,92 (s, 2H); 4,30 (q, 2H); 4,04 (s, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,30 (t, 3H)

##### 30 (iii) Éster etílico del ácido [3-(2-amino-4-metil-6-pentilamino-pirimidin-5-ilmetil)]-benzoico

5 Se agregó pentilamina (2,5 ml) a una solución en agitación del producto del paso (ii) (1,65 g) en NMP (3 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 15 h y se dejó enfriar. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se agregó NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 2% a 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color anaranjado, 0,7 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,79 - 7,71 (m, 2H); 7,45 - 7,32 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 5,78 (s, 2H); 4,29 (q, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,29 - 3,22 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,49 - 1,38 (m, 2H); 1,28 - 1,07 (m, 4H); 0,79 (t, 3H)

**(iv) [3-(2-Amino-4-metil-6-pentilamino-pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-metanol**

10 Una solución del producto del paso (iii) (0,7 g) en THF (10 ml) se agregó a una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 4,1 ml) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a rt durante 2 h, se agregó sulfato de sodio decahidrato (10 g) y la suspensión se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y el filtrado se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, 0,60 g, que se usó sin purificación posterior.

15 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,19 (t, 1H); 7,12 - 7,05 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 6,34 - 6,27 (m, 1H); 5,81 (s, 2H); 5,15 - 5,08 (m, 1H); 4,43 (d, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,26 (q, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,45 (quintete, 2H); 1,28 - 1,10 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

**(v) 5-(3-Clorometil-bencil)-6-metil-N4-pentil-pirimidina-2,4-diamina**

Se agregó cloruro de tionilo (0,17 ml) a una solución en agitación del producto del paso (iv) (0,60 g) en DCM (10 ml) a rt. La mezcla se agitó durante 1 h y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo, 0,62 g, que se usó sin purificación posterior.

20 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 8,03 - 7,94 (m, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,34 - 7,26 (m, 3H); 7,21 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,37 (q, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,47 (quintete, 2H); 1,26 - 1,17 (m, 2H); 1,15 - 1,06 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

**(vi) [3-(2-Amino-4-metil-6-pentilamino-pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-acetoniitrilo**

25 Se agregó cianuro de potasio (0,61 g) a una solución en agitación del producto del paso (v) (0,62 g) en DMSO (5 ml) y DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo, 0,59 g, que se usó sin purificación posterior.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,27 (t, 1H); 7,15 - 7,04 (m, 3H); 6,17 (t, 1H); 5,66 (s, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,24 (q, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,49 - 1,39 (m, 2H); 1,27 - 1,09 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

30 **(vii) 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil) acetato de metilo**

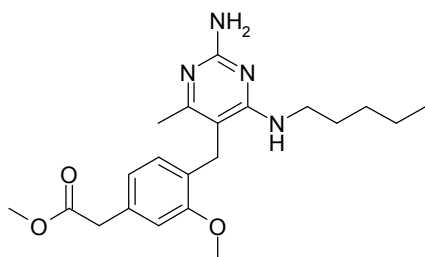
35 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 M (5 ml) a una solución en agitación del producto del paso (vi) (0,59 g) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h y se dejó enfriar. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se acidificó a pH 7 con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se agregó ácido sulfúrico concentrado (5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y se dejó enfriar. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título, 0,24 g.

40 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,36 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,11 - 6,98 (m, 3H); 6,77 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,30 - 3,26 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,47 (quintete, 2H); 1,29 - 1,06 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 357 ESI

**Ejemplo 21**

**2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**



**(i) 4-(2-(Etoxicarbonil)-3-oxobutil)-3-metoxibenzoato de metilo**

5 Se agregó en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 1,45 g) en el transcurso de 10 min a una solución de acetoacetato de etilo (4,4 ml) en THF (60 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se agregó en porciones una solución de 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (7,5 g) en THF (40 ml) en el transcurso de 10 min. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar y después se vertió con precaución en hielo/agua (300 ml) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para obtener el producto crudo. La reacción se repitió en una escala idéntica y los dos lotes del producto crudo se combinaron y purificaron por cromatografía, eluyendo con 20-30% de EtOAc en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro, 14,70 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,48 (dd, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 4,05 (q, 2H); 3,95 (dd, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,10 (dd, 1H); 3,00 (dd, 1H); 2,17 (s, 3H); 1,09 (t, 3H)

**(ii) 4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il) metil)-3-metoxibenzoato de metilo**

15 Se agregó carbonato de guanidina (8,73 g) en una porción a una solución del producto del paso (i) (14,7 g) en MeOH (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h y se dejó enfriar. El precipitado se recogió por filtración y se suspendió en agua (50 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeOH (20 ml) y EtOAc (20 ml) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro, 8,60 g, que se usó sin purificación posterior.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 10,78 (s, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,45 (s, 2H); 6,98 (d, 1H); 6,34 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 1,93 (s, 3H)

20 LC-MS m/z 304 ESI

**(iii) 4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il) metil)-3-metoxibenzoato de metilo**

25 Se agregó el producto del paso (ii) (8,6 g) a oxiclورو fosforoso (50 ml) y la suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el oxiclورو fosforoso se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y la suspensión se ajustó a pH 7 con NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h y se dejó enfriar. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo, 9,05 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,50 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 6,90 (s, 2H); 6,81 (d, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 2,16 (s, 3H).

**(iv) 4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino) pirimidin-5-il) metil)-3-metoxibenzoato de metilo**

30 Se agregó pentilamina (7,2 ml) a una solución del producto del paso (iii) (5 g) en NMP (80 ml). La solución resultante se agitó a 150 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico (20 ml) y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro, 1,2 g, que su uso sin purificación posterior.

35 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,48 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,07 (t, 1H); 5,68 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,25 - 3,20 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 1,47 - 1,38 (m, 2H); 1,27 - 1,08 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 374 ESI

**(v) 4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)metanol**

40 Se agregó en porciones una solución del producto del paso (iv) (2,4 g) en THF (50 ml) en el transcurso de 10 min a una solución en agitación de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF; 12,89 ml) en THF (50 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después a rt durante 1 h. Se agregó en porciones EtOAc (20 ml) en el transcurso de 10 min y la mezcla resultante se agitó por otros 20 min. La mezcla se agregó en porciones a NaOH 2 M (300 ml) y se agitó durante 30 min. La suspensión resultante se filtró a través de un tampón de celite y se separó el filtrado bifásico resultante. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml) y la fase orgánica combinada se secó, se filtró



y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5 a 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del subtítulo como una goma incolora, 0,94 g.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  6,94 (s, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,03 - 5,96 (m, 1H); 5,67 (s, 2H); 5,10 (t, 1H); 4,44 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 3,25 - 3,19 (m, 2H); 1,98 (s, 3H); 1,43 (quintete, 2H); 1,30 - 1,10 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 345 ESI

**(vi) 5-(4-(Clorometil)-2-metoxibencil)-6-metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina**

Se agregó en porciones cloruro de tionilo (0,239 ml) a una solución del producto del paso (v) (0,94 g) en DCM (20 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a rt durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora, 0,99 g, que se usó sin purificación.

10  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,88 (t, 1H); 7,46 (s, 2H); 7,10 (d, 1H); 6,92 (dd, 1H); 6,79 (d, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 3,38 - 3,33 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,48 (quintete, 2H); 1,30 - 1,11 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 363 ES+

**(vii) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) metil)-3-metoxifenil) acetonitrilo**

15 Se agregó cianuro de potasio (0,53 g) a una solución del producto del paso (vi) (0,99 g) en DMSO (10 ml) y DMF (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 20 h y se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido de color anaranjado, 0,6 g.

20  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  6,97 (d, 1H); 6,80 (dd, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 5,75 (s, 2H); 3,96 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,25 - 3,20 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,43 (quintete, 2H); 1,28 - 1,10 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

**(viii) Ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético**

25 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 M (5 ml) a una solución del producto del paso (vii) (0,60 g) en MeOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar y el solvente se evaporó a presión reducida. La mezcla acuosa resultante se neutralizó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro, 0,329 g, que se usó sin purificación posterior.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  6,88 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,30 - 6,21 (m, 1H); 5,99 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 3,49 (s, 3H); 3,27 - 3,18 (m, 2H); 1,98 (s, 3H); 1,44 (quintete, 2H); 1,30 - 1,09 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

**(ix) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**

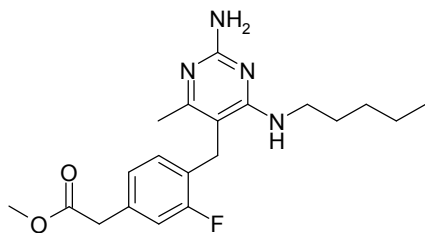
30 El producto del paso (vii) (0,329 g) se agregó en una porción a una mezcla de ácido sulfúrico (2 ml) y MeOH (4 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener una goma incolora que se trituró con hexano (5 ml). El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, 0,089 g.

35  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  6,89 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 5,98 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,26 - 3,18 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,43 (quintete, 2H); 1,29 - 1,10 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 387 ESI

**Ejemplo 22**

**2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo**



40

**(i) 4-(2-(Etoxicarbonil)-3-oxobutil)-3-fluorobenzoato de metilo**

Se agregó en porciones hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%; 2,45 g) en el transcurso de 10 min a una solución de acetoacetato de etilo (7,5 ml) en THF (60 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se agregó a una solución de 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (12,1 g) en THF (40 ml) en el transcurso de 10 min. La mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h y se dejó enfriar. La mezcla se vertió con precaución en hielo/agua (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10 a 20% de EtOAc en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro, 11,10 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,73 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 4,11 - 4,00 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,65 - 3,58 (m, 1H); 3,22 - 3,04 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,10 (t, 3H)

10 **(ii) 4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorobenzoato de metilo**

Se agregó carbonato de guanidina (6,86 g) a una solución en agitación del producto del paso (i) (11,1 g) en MeOH (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a rt y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se suspendió en agua (50 ml), se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro, 6,60 g, que se usó sin purificación posterior.

15 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 10,83 (s, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 6,39 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,00 (s, 3H)

LC-MS m/z 292 ESI

**(iii) 4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorobenzoato de metilo**

20 El producto del paso (ii) (6,6 g) se agregó a oxiclورو fosforoso (40 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 15 h. El oxiclورو fosforoso se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con precaución con agua (50 ml). La fase acuosa se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se suspendió en MeCN (40 ml) y se recogió por filtración para dar el compuesto del subtítulo como un sólido color crema, 3,70 g, que se usó sin purificación posterior.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,72 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,08 (dd, 1H); 6,95 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,22 (s, 3H)

25 LC-MS m/z 310 ESI

**(iv) 4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorobenzoato de metilo**

30 Se agregó pentilamina (5,82 ml) a una solución del producto del paso (iii) (3,1 g) en dioxano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 50 h. La mezcla se dejó enfriar y después el solvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con 2 a 5% de MeOH en DCM, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo, 1,52 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,70 - 7,63 (m, 2H); 6,95 (dd, 1H); 6,31 (t, 1H); 5,75 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,28 - 3,20 (m, 2H); 1,94 (s, 3H); 1,51 - 1,36 (m, 2H); 1,31 - 1,10 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

**(v) 4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)metanol**

35 Se agregó en porciones una solución del producto del paso (iv) (1,52 g) en THF (30 ml) a una solución en agitación de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF; 8,43 ml) en THF (30 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. Se agregó con precaución EtOAc (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agregó en porciones a NaOH 2 M (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 2 a 5% de MeOH en acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo, 0,85 g.

40 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,22 - 6,90 (m, 2H); 6,79 (s, 1H); 6,28 (s, 2H); 5,36 - 5,09 (m, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,11 (s, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,29 - 3,12 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,57 - 1,39 (m, 2H); 1,37 - 1,15 (m, 4H); 0,94 - 0,78 (m, 3H)

**(vi) 5-(4-(Clorometil)-2-fluorobencil)-6-metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina**

45 Se agregó cloruro de tionilo (0,224 ml) a una solución del producto del paso (v) (0,85 g) en DCM (15 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como sólido de color amarillo, 0,85 g, que se usó sin purificación.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 12,24 (s, 1H); 8,02 (t, 1H); 7,46 (s, 2H); 7,30 (dd, 1H); 7,17 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,83 (s, 2H); 3,39 - 3,32 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,54 - 1,41 (m, 2H); 1,32 - 1,08 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

**(vii) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetonitrilo**

5 Se agregó cianuro de potasio (0,473 g) a una solución en agitación del producto del paso (vi) (0,85 g) en DMSO (10 ml) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a rt durante 15 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de cloruro de sodio, se secó se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 5% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo, 0,530 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,17 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,83 (dd, 1H); 6,34 - 6,25 (m, 1H); 5,76 (s, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,27 - 3,22 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,45 (quintete, 2H); 1,30 - 1,11 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

**(viii) Ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil) acético**

10 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 M (3,10 ml) a una solución del producto del paso (vii) (0,53 g) en MeOH (6 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h y se dejó enfriar. El solvente se evaporó a presión reducida y la solución acuosa resultante se ajustó a un pH ~7 con HCl conc. La fase acuosa se extrajo con DCM y EtOAc, la fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro, 0,547 g.

15 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,08 (dd, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,80 (dd, 1H); 6,52 - 6,42 (m, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,28 - 3,24 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,50 - 1,43 (m, 2H); 1,29 - 1,11 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

**(ix) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo**

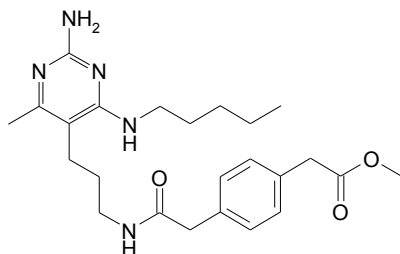
20 Se agregó ácido sulfúrico (3 ml) a una solución del producto del paso (viii) (0,54 g) en MeOH (6 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con agua fría (10 ml) y el pH se ajustó a ~7 usando NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro, 0,08 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7,08 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,76 (dd, 1H); 6,25 (t, 1H); 5,70 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,27 - 3,22 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,45 (quintete, 2H); 1,29 - 1,11 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 375 ESI

**Ejemplo 23**

25 **2-(4-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo**



**(i) Ácido {4-[2-({3-[2-amino-4-metil-6-(pentilamino) pirimidin-5-il]propil}amino)-2-oxoetil]fenil}acético**

30 Se agregó una solución de T<sub>3</sub>P (1,591 ml, 1,57 M en THF) a una mezcla del producto del ejemplo 1 paso (v) (0,2 g), TEA (0,333 ml) y ácido 2,2'-(1,4-fenileno)diacético (0,463 g) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó a rt durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida. Se usó cruda en el paso siguiente.

LC-MS m/z 428 APCI+

**(ii) 2-(4-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo**

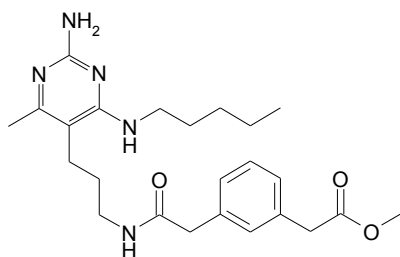
35 El producto del paso (i) se disolvió en MeOH (20 ml) después se le agregó una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,3 ml) y se agitó durante toda la noche. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 0,032 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 8,06 - 7,98 (m, 1H); 7,23 - 7,14 (m, 5H); 6,19 - 6,12 (m, 1H); 5,52 - 5,45 (m, 2H); 3,67 - 3,57 (m, 7H); 3,13 - 3,02 (m, 2H); 2,32 - 2,20 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,55 - 1,37 (m, 4H); 1,33 - 1,22 (m, 4H); 0,85 (t, 3H).

LC-MS m/z 442 multimodo+

40 **Ejemplo 24**

**2-(3-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo**



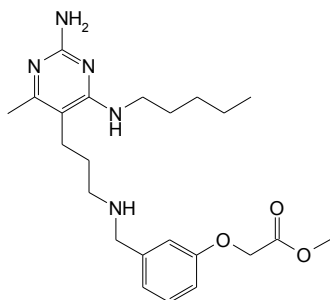
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 23.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  8,05 - 7,98 (m, 1H); 7,28 - 7,21 (m, 1H); 7,16 - 7,09 (m, 3H); 6,18 - 6,13 (m, 1H); 5,52 - 5,47 (m, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,60 - 3,58 (m, 3H); 3,39 (s, 2H); 3,29 - 3,22 (m, 2H); 3,12 - 3,04 (m, 2H); 2,30 - 2,22 (m, 2H); 1,97 (s, 1H); 1,53 - 1,41 (m, 4H); 1,35 - 1,19 (m, 4H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 442 multimodo+

### Ejemplo 25

#### 2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenóxi)acetato de metilo



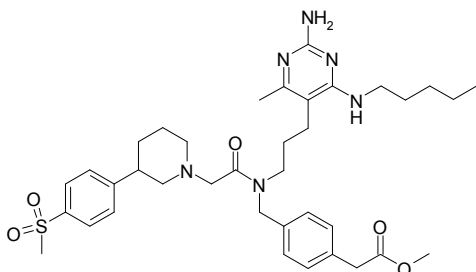
10 El producto del ejemplo 1 paso (v) (0,2 g) se disolvió en THF (10 ml) después se agregó 2-(3-formilfenoxi)acetato de metilo (0,154 g) y se agitó a rt durante toda la noche. Se agregó borohidruro de sodio (0,0301 mg) y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc, se secó y y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 0,038 g.

15  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  6,98 - 6,89 (m, 2H); 6,82 - 6,72 (m, 1H); 6,67 - 6,58 (m, 1H); 5,61 - 5,52 (m, 2H); 4,81 - 4,70 (m, 2H); 3,71 - 3,67 (m, 3H); 3,68 - 3,65 (m, 2H); 3,27 - 3,18 (m, 2H); 2,48 - 2,41 (m, 2H); 2,38 - 2,31 (m, 2H); 2,07 - 2,04 (m, 3H); 1,57 - 1,42 (m, 4H); 1,30 - 1,17 (m, 4H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 429 multimodo+

### Ejemplo 26

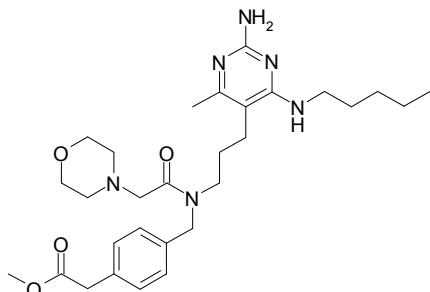
20 **2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**



El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 y la amina apropiada.

25  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,88 - 7,79 (m, 2H); 7,56 - 7,47 (m, 2H); 7,27 (d, 1H); 7,21 - 7,15 (m, 2H); 7,14 - 7,08 (m, 1H); 6,21 - 6,11 (m, 1H); 5,50 (s, 2H); 4,77 - 4,59 (m, 1H); 4,56 - 4,35 (m, 1H); 3,70 - 3,56 (m, 5H); 3,29 - 3,19 (m, 3H); 3,17 (s, 3H); 3,14 - 3,04 (m, 1H); 2,86 - 2,78 (m, 2H); 2,77 - 2,63 (m, 1H); 2,38 - 2,07 (m, 4H); 2,05 - 1,93 (m, 2H); 1,85 - 1,54 (m, 5H); 1,55 - 1,40 (m, 5H); 1,32 - 1,18 (m, 5H); 0,84 (sextete, 3H)

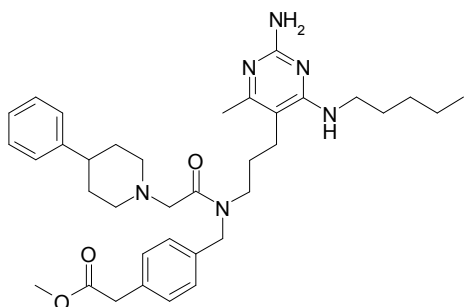
LC-MS m/z 693 multimodo+

**Ejemplo 27****2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 y la amina apropiada.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,29 - 7,08 (m, 4H); 6,23 - 6,11 (m, 1H); 5,56 - 5,44 (m, 2H); 4,64 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 3,68 - 3,63 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,56 - 3,45 (m, 4H); 3,30 - 3,21 (m, 4H); 3,11 (s, 1H); 3,05 (s, 2H); 2,41 - 2,30 (m, 4H); 2,02 (s, 2H); 1,98 (s, 1H); 1,66 - 1,57 (m, 1H); 1,52 - 1,43 (m, 3H); 1,33 - 1,19 (m, 5H); 0,88 - 0,82 (m, 3H)

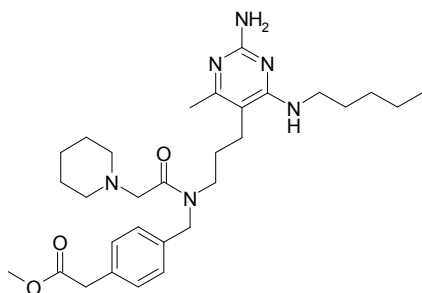
LC-MS m/z 541 multimodo+

10 **Ejemplo 28****2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 y la amina apropiada.

15  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,34 - 7,09 (m, 9H); 6,23 - 6,12 (m, 1H); 5,54 - 5,46 (m, 2H); 4,71 (s, 1H); 4,48 (s, 1H); 3,70 - 3,62 (m, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,29 - 3,22 (m, 4H); 3,18 - 3,05 (m, 2H); 2,94 - 2,75 (m, 2H); 2,38 - 2,18 (m, 3H); 2,17 - 1,97 (m, 5H); 1,79 - 1,42 (m, 8H); 1,33 - 1,18 (m, 5H); 0,90 - 0,79 (m, 3H)

LC-MS m/z 615 multimodo+

**Ejemplo 29**20 **2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo**

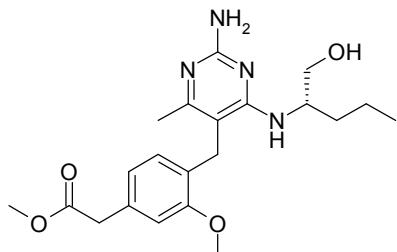
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 y la amina apropiada.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,28 - 7,07 (m, 4H); 6,16 (t, 1H); 5,50 (d, 2H); 4,68 (s, 1H); 4,46 (s, 1H); 3,68 - 3,57 (m, 4H); 3,28 - 3,13 (m, 5H); 3,07 - 2,95 (m, 2H); 2,37 - 2,25 (m, 6H); 2,05 - 1,94 (m, 3H); 1,66 - 1,38 (m, 7H); 1,39 - 1,18 (m, 7H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 539 multimodo+

### Ejemplo 30

#### 5 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo



#### (i) 4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)metanol

Se agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos, 5,44 ml) en el transcurso de 10 min a una suspensión del producto del ejemplo 21 paso (iii) (0,5 g) en THF (10 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara rt y se agitó durante 1 h. Se agregó con precaución EtOAc (10 ml) y después la mezcla de reacción se agregó a hielo/agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se diluyó con EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo, 0,39 g.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,96 (s, 1H); 6,84 (s, 2H); 6,78 (d, 1H); 6,58 (d, 1H); 5,13 (t, 1H); 4,45 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 2,15 (s, 3H)

#### (ii) 4-Cloro-5-(4-(clorometil)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-2-amina

Se agregó cloruro de tionilo (0,12 ml) a una solución del producto del paso (i) (0,39 g) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h y después el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (0,40 g) que se usó sin purificación.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,09 (1H, s); 6,92 (1H, d); 6,66 (1H, d); 4,72 (2H, s); 3,92 - 3,73 (5H, m), 2,17 (3H, s)

#### (iii) 2-(4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetonitrilo

Se agregó cianuro de potasio (0,17 g) a una solución en agitación del producto del paso (ii) (0,40 g) en DMSO (5 ml) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó a rt durante 15 h, se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 0,20 g.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,98 (1H, d); 6,86 (2H, s); 6,83 (1H, dd); 6,66 (1H, d); 3,98 (2H, s); 3,85 (3H, s); 3,82 (2H, s); 2,16 (3H, s)

#### (iv) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetonitrilo

Se agregó (S)-2-Aminopentan-1-ol (0,136 g) a una solución del producto del paso (iii) en NMP (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 50 h después se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, gradiente de elución 5 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del subtítulo, 0,095 g.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  6,98 (1H, s); 6,84 - 6,78 (2H, m); 4,62 (1H, t); 4,21 - 4,12 (1H, m); 3,97 (2H, s); 3,86 (3H, s); 3,65 (2H, s); 3,41 - 3,33 (2H, m); 2,06 (3H, s); 1,55 - 1,41 (1H, m); 1,35 - 1,21 (1H, m); 1,15 - 1,00 (2H, m); 0,78 (3H, t)

#### 35 (v) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 M (0,5 ml) a una solución en agitación del producto del paso (iv) (0,095 g) en MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h y después el solvente se evaporó a presión reducida. La solución acuosa resultante se ajustó a pH ~7 usando HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 0,09 g.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  6,87 (1H, s); 6,66 (2H, s); 5,65 (2H, s); 5,45 (1H, d); 4,13 - 4,05 (1H, m); 3,82 (3H, s); 3,58 (2H, s); 3,33 (2H, s); 3,42 - 3,34 (1H, m); 3,27 - 3,22 (1H, m); 3,17 - 3,11 (1H, m); 2,03 (3H, s); 1,53 - 1,41 (1H, m); 1,39 - 1,20 (1H, m); 1,20 - 1,05 (2H, m); 0,78 (3H, t)

**(vi) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**

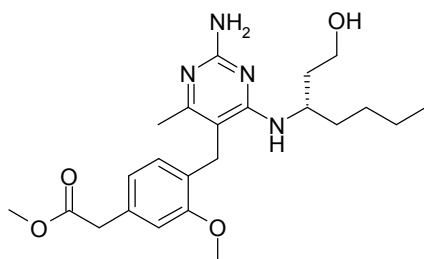
5 Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) a una solución del producto del paso (v) (0,09 g) en MeOH (1 ml). La solución se calentó a 70 °C durante 3 h y después se vertió en solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 0,007 g.

10  $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  6,89 (1H, s); 6,74 - 6,69 (2H, m); 5,62 (2H, s); 5,44 (1H, d); 4,59 - 4,53 (1H, m); 4,13 - 4,04 (1H, m); 3,84 (3H, s); 3,62 (2H, s); 3,59 (3H, s); 3,30 - 3,23 (4H, m); 2,03 (3H, s); 1,52 - 1,41 (1H, m); 1,33 - 1,21 (1H, m); 1,17 - 0,99 (2H, m); 0,77 (3H, t)

LC-MS m/z 403 multimodo+

**Ejemplo 31**

**(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**



15

**(i) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético**

20 Se agregó (S)-3-Aminoheptan-1-ol (108 mg) a una suspensión del producto del ejemplo 30 paso (iii) (0,1 g) en butan-1-ol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 180 °C durante 3 h en un microondas CEM. La mezcla se diluyó después con hidróxido de potasio acuoso 5 M (0,5 ml) y se calentó a 150 °C durante 3 h en un microondas CEM. La mezcla se ajustó a ~ pH 7 con HCl conc. y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con butan-1-ol y la fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, 0,124 g.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,88 (1H, s); 6,70 (1H, d); 6,67 (1H, d); 5,90 (2H, s); 5,70 (1H, d); 4,23 - 4,12 (1H, m); 3,83 (3H, s); 3,60 (2H, s); 3,46 (2H, s); 3,35 - 3,27 (2H, m); 2,00 (3H, s); 1,65 - 1,52 (1H, m); 1,50 - 1,29 (3H, m); 1,27 - 0,97 (4H, m); 0,77 (3H, t)

25 **(ii) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**

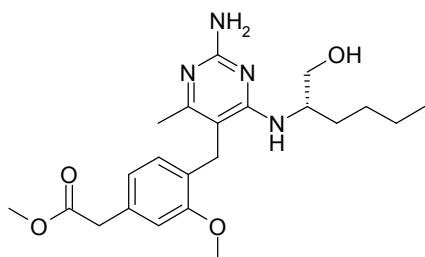
Se agregó HCl concentrado (1 ml) a una solución del producto del paso (i) (0,1 g) en MeOH (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h, se vertió en solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH ~7 agregando  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 0,018 g.

30  $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  6,89 (1H, s); 6,71 (1H, d); 6,69 (1H, d); 5,66 (2H, s); 5,57 (1H, d); 4,37 (1H, t); 4,21 - 4,11 (1H, m); 3,84 (3H, s); 3,62 (2H, s); 3,60 (2H, s); 3,59 (3H, s); 3,29 - 3,26 (2H, m); 2,00 (3H, s); 1,62 - 1,52 (1H, m); 1,48 - 1,30 (3H, m); 1,27 - 1,01 (4H, m); 0,77 (3H, t)

LC-MS m/z 431 multimodo+

**Ejemplo 32**

35 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo



**(i) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético**

5 Se agregó (S)-2-aminohexan-1-ol (0,077 g) a una suspensión del producto del ejemplo 30 paso (iii) (0,1 g) en butan-1-ol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 180 °C durante 2 h en un microondas CEM. La mezcla se diluyó después con hidróxido de potasio acuoso 5 M (0,5 ml) y se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se ajustó a ~ pH 7 con HCl conc. y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con butan-1-ol y la fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, 0,1g.

10 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 6,88 (1H, s); 6,69 (2H, s); 5,67 (2H, s); 5,45 (1H, d); 4,11 - 4,03 (1H, m); 3,83 (3H, s); 3,59 (2H, s); 3,43 (2H, s); 3,39 - 3,33 (1H, m); 3,28 - 3,22 (1H, m); 2,04 (3H, s); 1,58 - 1,46 (1H, m); 1,31 - 0,99 (3H, m); 0,90 - 0,82 (2H, m); 0,77 (3H, t)

**(ii) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**

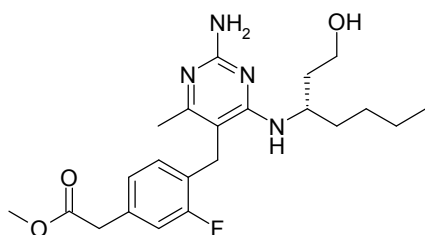
15 Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una solución en agitación del producto del paso (i) (0,1 g) en MeOH (2 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se vertió después en solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La mezcla se ajustó a pH ~7 agregando NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 0,014g.

20 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 6,89 (1H, s); 6,74 - 6,69 (2H, m); 5,62 (2H, s); 5,43 (1H, d); 4,56 (1H, t); 4,12 - 4,02 (1H, m); 3,84 (3H, s); 3,61 (2H, s); 3,59 (5H, s); 3,39 - 3,33 (1H, m); 3,29 - 3,22 (1H, m); 2,03 (3H, s); 1,58 - 1,47 (1H, m); 1,30 - 0,99 (5H, m); 0,76 (3H, t)

LC-MS m/z 417 multimodo+

**Ejemplo 33**

**(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo**



**(i) (4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)metanol**

25 Se agregó en porciones una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos, 8,8 ml) en el transcurso de 10 min a una suspensión del producto del ejemplo 22 paso (iii) (0,78 g) en THF (10 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta rt y se agitó durante 1 h. Se agregó EtOAc (10 ml) y después la mezcla se agitó durante 10 min antes de ser agregada a hielo/agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se diluyó con EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo, 0,3g.

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,11 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,84 (dd, 2H); 5,27 (t, 1H); 4,46 (d, 2H); 3,92 (s, 2H); 2,21 (s, 3H)

**(ii) 4-Cloro-5-(4-(clorometil)-2-fluorobencil)-6-metilpirimidin-2-amina**

35 Se agregó cloruro de tionilo (0,078 ml) a una solución en agitación del producto del paso (i) (0,30 g) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h y después se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo, 0,13 g.



$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,29 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 6,96 - 6,87 (m, 3H); 4,73 (s, 2H); 3,94 (s, 2H); 2,22 (s, 3H)

**(iii) 2-(4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetónitrilo**

5 Se agregó cianuro de potasio (0,056 g) a una solución en agitación del producto del paso (ii) (0,13 g) en DMSO (1 ml) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó a rt durante 15 h y después se diluyó con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, después se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 0,12 g.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,20 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,97 - 6,88 (m, 3H); 4,03 (s, 2H); 3,93 (s, 2H); 2,22 (s, 3H)

**(iv) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetónitrilo**

10 Se agregó (S)-3-aminoheptan-1-ol (0,135 g) a una solución en agitación del producto del paso (iii) (0,12 g) en NMP (2 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 48 h y después a 170 °C por otras 8 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, para dar el compuesto del subtítulo, 0,11 g.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,17 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,86 (dd, 1H); 5,87 (s, 2H); 4,38 (t, 1H); 4,26 - 4,16 (m, 1H); 4,01 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,37 - 3,33 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,65 - 1,36 (m, 4H); 1,31 - 1,05 (m, 4H); 0,79 (t, 3H)

15 **(v) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acético**

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 M (0,58 ml) a una solución en agitación del producto del paso (iv) (0,11 g) en MeOH (1,5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH ~7 con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 0,102g.

20  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,03 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,75 - 6,68 (m, 1H); 5,78 - 5,66 (m, 3H); 4,25 - 4,14 (m, 1H); 3,82 - 3,70 (m, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,45 - 3,37 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,62 - 1,53 (m, 1H); 1,51 - 1,37 (m, 3H); 1,30 - 1,08 (m, 4H); 0,80 (t, 3H)

**(vi) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo**

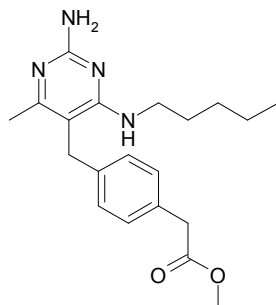
25 Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) a una solución en agitación del producto del paso (v) (0,08 g) en MeOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (2 ml) y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título, 0,005g.

30  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7,09 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,78 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 5,71 (s, 2H); 4,39 (t, 1H); 4,25 - 4,15 (m, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,37 - 3,33 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,65 - 1,54 (m, 2H); 1,53 - 1,35 (m, 2H); 1,30 - 1,04 (m, 4H); 0,79 (t, 3H)

LC-MS m/z 419 multimodo+

**Ejemplo 34**

**Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**



35

**(i) 3-Oxo-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)bencil)butanoato de etilo**

40 Se agregó acetoacetato de etilo (11,7 ml) a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (disk. al 60% en aceite, 3,8 g) en THF (200 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, se agregó una solución de 2-(4-(clorometil)benciloxi)tetrahidro-2H-pirano (22,2 g) en THF (50 ml), la mezcla se calentó hasta rt, después se agregó yoduro de potasio (16 g) y se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se particionó entre agua y éter, las fases

orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 20% de EtOAc en isohexano para obtener el compuesto del subtítulo 15,66 g.

LC-MS m/z 333 APCI-

**(ii) 2-Amino-6-metil-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)bencil)pirimidin-4-ol**

5 Una mezcla del producto del paso (i) (15,66 g) y carbonato de guanidina (8,7 g) en EtOH (150 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se enfrió, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con agua. El sólido se filtró, se lavó con agua y después con éter dietílico para obtener el compuesto del subtítulo, 11,58 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>:

10 □ 7,18 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 4,64 (t, 1H); 4,61-4,35 (m, 2H); 3,81-3,75 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,48-3,43 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,74-1,60 (m, 2H); 1,53-1,43 (m, 4H)

LC-MS m/z 330 APCI+

**(iii) 2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 2-amino-6-metil-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil) bencil)pirimidin-4-ilo**

15 Se agregó cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (3,65 g) a una mezcla en agitación del producto del paso (ii) (5g), TEA (4,2 ml) y DMAP (0,2 g) en DCM (100 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a rt durante 4 horas y después se particionó entre DCM y agua. Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo, 6,49 g.

LC-MS m/z 512 APCI+

**(iv) 6-Metil-N4-pentil-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)bencil)pirimidina-2,4-diamina**

20 Una mezcla del producto del paso (iii) (6,49 g) y n-pentilamina (7,34 ml) en 1-butanol se calentó a reflujo durante 24 h. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 8% de MeOH/DCM para obtener el compuesto del subtítulo 3,4 g.

LC-MS m/z 399 APCI+

**(v) 4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)metanol**

25 Se agregó HCl 2 M (10 ml) a una solución en agitación del producto del paso (iv) (3,4 g) en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a rt durante 3 días y después el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre DCM/solución aq de NaHCO<sub>3</sub>, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo, 2,38 g.

LC-MS m/z 315 APCI+

30 **(vi) 5-(4-(Clorometil)bencil)-6-metil-N4-pentilpirimidina-2,4-diamina**

Se agregó cloruro de tionilo (1 ml) a una mezcla del producto del paso (v) (1,2 g) en DCM (20 ml) y se agitó a rt durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se usó crudo en el paso siguiente.

**(vii) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetoniitrilo**

35 Se agregó cianuro de potasio (0,75 g) a una solución del producto crudo del paso (vi) en DMSO (10 ml) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a rt durante 18 h y después se particionó entre EtOAc/agua. Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo, 1,2 g.

LC-MS m/z 324 APCI+

**(viii) Ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) metil)fenil)acético**

40 Una mezcla del producto del paso (vii) (1,2 g) y KOH (5 M en agua, 5 ml) en MeOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (15 ml). La solución se ajustó a pH 7 con HCl 2 M, después se filtró el sólido, se lavó con agua y después éter para obtener el compuesto del subtítulo, 1,13 g.

LC-MS m/z 343 multimodo+

**(ix) Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**

45 Se agregó HCl 2 M en éter (2 ml) a una mezcla del producto del paso (viii) (0,1 g) en MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por RPHPLC. La goma (0,06 g) se disolvió en MeCN (2 ml),

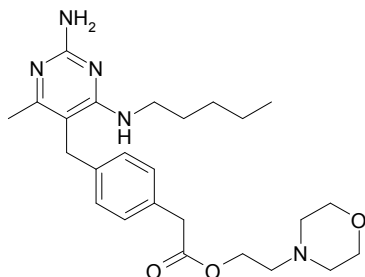
después se agregó ácido bencenosulfónico (0,027 g) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se filtró para obtener el compuesto del título, 0,069 g.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\square$  11,87 (s, 1H); 7,93 (t, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,41-7,25 (m, 4H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,39-3,34 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,51-1,44 (m, 2H); 1,27-1,07 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 357 multimodo+

### Ejemplo 35

**Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-morfolinoetilo**



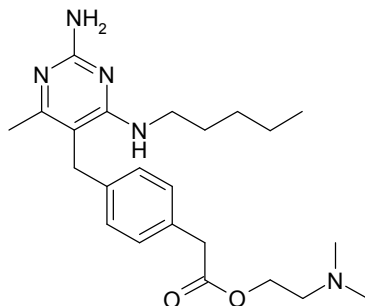
10 Se agregó una solución de  $\text{T}_3\text{P}$  (1,57 M en THF, 0,28 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 34 paso (viii) (0,1 g), 4-(2-hidroxietil)morfolina (0,06 g), TEA (0,14 ml) y DMAP (0,01 g) en DMF (5 ml) y se agitó a rt durante 24 h. La mezcla se particionó entre DCM/agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de  $\text{NaHCO}_3$  y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para dar una goma, 0,06 g. La goma se disolvió en MeCN (4 ml) y se agregó ácido bencenosulfónico (0,021 g), la solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter/EtOAc y el sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título, 0,042 g.

$^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\square$  11,85 (brs, 1H); 7,94 (brs, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,40-7,26 (brm, 4H); 7,20 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,52 (s, 4H); 3,37-3,31 (m, 2H); 2,37 (brs, 4H); 1,50-1,45 (m, 2H); 1,26-1,11 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 456 multimodo+

### 20 Ejemplo 36

**2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo**



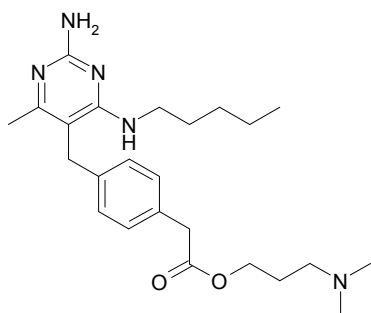
25 Se agregó una solución de  $\text{T}_3\text{P}$  (1,57 M en THF, 0,42 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 34 paso (viii) (0,15 g), N,N-dimetiletanolamina (0,08 ml), TEA (0,3 ml) y DMAP (0,02 g) en DMF (5 ml) se agitó a rt durante 24 h. La mezcla se particionó entre DCM/agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de  $\text{NaHCO}_3$  y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC, después el producto se disolvió en MeCN (10 ml) y se agregó PS-TBD (0,1 g) y se dejó en reposo durante 2 h. La mezcla se filtró, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con isohexano y se filtró para obtener el compuesto del título, 0,034 g.

30  $^1\text{H NMR DMSO-}d_6$ :  $\square$  7,14 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 6,14 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,08 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,26-3,22 (m, 2H); 2,43 (t, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,99 (s, 3H); 1,47-1,40 (m, 2H); 1,27-1,13 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 414 multimodo+

### Ejemplo 37

**2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo**



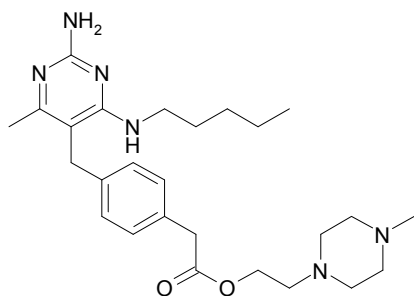
El compuesto del título se preparó usando el mismo método que en el ejemplo 36.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,13 (s, 2H); 7,04 (s, 2H); 6,14 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,26-3,22 (m, 2H); 2,18 (t, 2H); 2,06 (s, 6H); 2,00 (s, 3H); 1,69-1,62 (m, 2H); 1,47-1,40 (m, 2H); 1,27-1,12 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 428 multimodo+

### Ejemplo 38

**Ácido dibencenosulfónico de 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo**



10 El compuesto del título se preparó usando el mismo método que en el ejemplo 36.

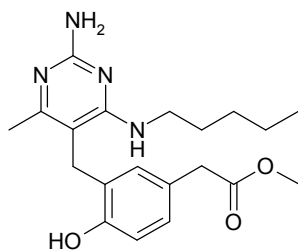
La sal del ácido dibenceno sulfónico se preparó disolviendo el producto (0,098 g) en MeCN (4 ml) después se agregó ácido bencenosulfónico (0,066 g) y la solución se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

15  $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$  (espectros anchos, picos principales informados):  $\delta$  11,89 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,61-7,30 (m, 12H); 7,19 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,37 (brs, 4H); 3,00 (brs, 4H); 2,79 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,49-1,45 (m, 2H); 1,23-1,07 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 469 multimodo+

### Ejemplo 39

**2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo**



20 (i) **2-Amino-4-cloro-6-(pentilamino)pirimidina-5-carbaldehído**

Una mezcla de 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (30 g), pentilamina (18,5 ml) y TEA (22 ml) en MeOH (600 ml) se calentó a reflujo durante 3 h y después se particionó entre EtOAc/agua. Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituroó con éter/iso-hexano para obtener el compuesto del subtítulo, 20 g.

LC-MS m/z 243/5 APCI+

**(ii) 2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidina-5-carbaldehído**

5 Una mezcla del producto del paso (i) (20 g), tetrametilestaño (20 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en DMF (200 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc/solución saturada de cloruro de sodio, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 50-60% de EtOAc/isohehexano para obtener el compuesto del subtítulo 14,4 g.

LC-MS m/z 223 APCI+

**(iii) (2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metanol**

10 Se agregó borohidruro de sodio (0,6 g) a una solución del producto del paso (ii) (2 g) en MeOH (30 ml) a 0-5 °C. La mezcla se calentó hasta rt, se agitó durante 3 h y después el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo, 1,78 g.

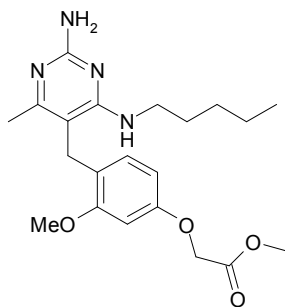
15 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 6,14 (t, 1H); 5,73 (s, 2H); 4,64 (t, 1H); 4,30 (d, 2H); 3,30-3,25 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,54-1,47 (m, 2H); 1,34-1,24 (m, 4H); 0,87 (t, 3H)

**(iv) 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo**

20 Una mezcla del producto del paso (iii) (1,5 g) y ácido 4-hidroxifenilacético (1,02 g) en agua (35 ml) y HCl 2 M (5 ml) se calentó a 100 °C durante 48 h, se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se hizo azeótropo con tolueno y el residuo se disolvió en MeOH (20 ml). Se agregó HCl conc. (1 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 4 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc/solución aq de NaHCO<sub>3</sub>, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 8% de MeOH/DCM para dar un sólido que después se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 0,23 g.

25 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 9,66 (s, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,05 (brs, 1H); 5,61 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,43 (s, 2H); 3,25-3,20 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,48-1,40 (m, 2H); 1,28-1,14 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 373 multimodo+

**Ejemplo 40****2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)acetato de metilo****(i) 2-(4-(Benciloxi)-2-metoxibenciliden)-3-oxobutanoato de etilo**

30 Una solución de 4-(benciloxi)-2-metoxibenzaldehído (28,3 g), acetoacetato de etilo (18 ml), ácido acético (1,74 ml) y piperidina (0,56 ml) en tolueno (400 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. Se agregó una solución de ácido acético (1,74 ml) y piperidina (0,56 ml) en tolueno (10 ml) y la solución se calentó a reflujo por otras 48 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub>, HCl 1 M y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, 40 g (que se usó crudo en el paso siguiente).

**(ii) 2-(4-Hidroxi-2-metoxibencil)-3-oxobutanoato de etilo**

40 Una mezcla del producto del paso (i) (40 g) y Pd-C al 5% (3 g) en EtOAc se hidrogenó a 3 bar durante 48 h. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo, con EtOAc al 30%/iso-hexano para obtener el compuesto del subtítulo, 23,35 g.

LC-MS m/z 265 APCI-

**(iii) 2-Amino-5-(4-hidroxi-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ol**

5 Una mezcla del producto del paso (ii) (23,35 g) y carbonato de guanidina (15,9 g) en EtOH (300 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió, el sólido se filtró y se lavó con EtOH, agua, EtOH y después éter dietílico, y se secó para obtener el compuesto del subtítulo, 11,36 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 9,10 (s, 1H); 6,61 (d, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,27 (s, 2H); 6,20 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,42 (s, 2H); 1,92 (s, 3H)

**(iv) 2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)-6-metilpirimidin-5-il) metil)-3-metoxifenilo**

10 Se agregó cloruro de 2-mesitileno-sulfonilo (5,25 g) a una mezcla del producto del paso (iii) (5 g), TEA (7 ml) y DMAP (120 mg) en DCM (100 ml) y se agitó a rt durante 24 h. Se agregó DMF (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Se agregó otra porción de cloruro de 2-mesitileno-sulfonilo (2 g) y se calentó a reflujo por otras 24 h. La mezcla se particionó entre DCM/agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub> y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter/isohehexano y se filtró para obtener el compuesto del subtítulo, 9,515 g.

LC-MS m/z 626 APCI+

**(v) 4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenol**

20 Una mezcla del producto del paso (iv) (9,51 g) y pentilamina (12 ml) en dioxano (100 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre EtOAc/agua. Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml) y después se agregó NaOH acuoso (2 M, 40 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se acidificó a pH 7 con HCl 2 M, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre DCM/agua. Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub> y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto del subtítulo, 2,43 g.

25 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 9,24 (s, 1H); 6,56-6,54 (m, 2H); 6,43 (s, 1H); 6,29 (s, 2H); 6,23 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,27 (q, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,48-1,40 (m, 2H); 1,29-1,11 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

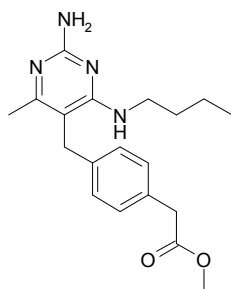
LC-MS m/z 331 APCI+

**(vi) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) metil)-3-metoxifenoxi)acetato de metilo**

30 Se agregó bromoacetato de metilo (57 µL) a una mezcla del producto del paso (v) (0,2 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,251 g) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 24 h. La mezcla se particionó entre EtOAc/agua, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título, 0,057g.

35 <sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 6.60-6.58 (m, 2H); 6.35 (dd, 1H); 5.92 (t, 1H); 5.62 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.52 (s, 2H); 3.22 (m, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.46-1.39 (m, 2H); 1.27-1.09 (m, 4H); 0.83 (t, 3H)

LC-MS m/z 403 multimodo+

**Ejemplo 41****Ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**

40 **(i) 2-Amino-5-(4-(hidroximetil)bencil)-6-metilpirimidin-4-ol**

Se agregó HCl conc. (4 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 34 paso (ii) (5,2 g) en MeOH (100 ml) a rt y se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (150 ml). Se agregó solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta reacción básica, después el sólido se filtró, se lavó con agua y éter, y se secó para obtener el compuesto del subtítulo, 3,48 g.

5 LC-MS m/z 246 APCI+

**(ii) Clorhidrato de 2-amino-5-(4-(clorometil)encil)-6-metilpirimidin-4-ol**

Se agregó cloruro de tionilo (6 ml) a una mezcla del producto del paso (i) (2,38 g) en DCM (80 ml) y la mezcla se agitó a rt bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo, que se usó crudo en el paso siguiente.

10 LC-MS m/z 264/266 APCI+

**(iii) 2-(4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

Se agregó cianuro de potasio (2 g) a una solución del producto del paso (ii) en DMF (20 ml) y DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. La mezcla se enjuagó con nitrógeno durante 20 min, después se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se agitó durante 10 min y se filtró el precipitado, se lavó con agua y después con éter, y se secó para obtener el compuesto del subtítulo, 2,46 g.

15

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 10,92 (s, 1H); 7,22-7,17 (m, 4H); 6,41 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 1,99 (s, 3H)

**(iv) 2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 2-amino-5-(4-(cianometil)encil)-6-metilpirimidin-4-ilo**

Una mezcla del producto del paso (iii) (3,4 g), cloruro de 2-mesitilensulfonilo (3,51 g), TEA (5,59 ml) y DMAP (82 mg) se agitó a rt durante 18 h.

20 La mezcla se particionó entre DCM/agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter/acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto del subtítulo, 5,08 g.

LC-MS m/z 437 APCI+

**(v) 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

25 Una mezcla del producto del paso (iv) (0,3 g) y butilamina (1 ml) en 1,4-dioxano (6 ml) se selló en un tubo de microondas y la reacción se realizó en el microondas CEM, a 160 °C y 100 W durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se usó crudo en el paso siguiente.

**(vi) Ácido 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acético**

30 El producto del paso (v) en MeOH (10 ml) y KOH 5 M en agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se neutralizó con ácido acético y después se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del subtítulo, 0,168 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 7,06 (d, 2H); 6,91 (d, 2H); 6,11 (t, 1H); 5,64 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,27-3,22 (m, 2H); 3,15 (s, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,47-1,40 (m, 2H); 1,26-1,17 (m, 2H); 0,84 (t, 3H)

**(vii) Ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**

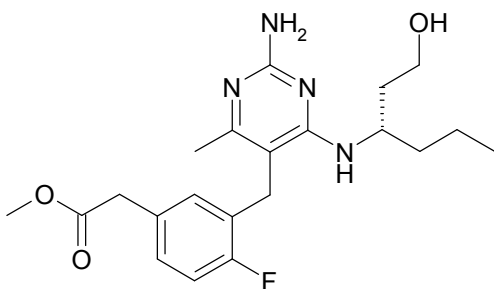
35 Una mezcla del producto del paso (vi) (0,146 g) y HCl 4 M en dioxano (3 ml) en MeOH (7 ml) se agitó a rt durante 18 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por RPHPLC para obtener el éster, 0,098 g. El éster se disolvió en MeCN (4 ml) y después se agregó ácido bencenosulfónico (0,045 g). El solvente se evaporó para dar un sólido que se trituró con éter y se filtró para obtener el compuesto del título, 0,111 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: □ 11,88 (s, 1H); 7,93 (t, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,37-7,28 (m, 4H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,39-3,34 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,49-1,42 (m, 2H); 1,21-1,11 (m, 2H); 0,82 (t, 3H)

40 LC-MS m/z 343 multimodo+

**Ejemplo 42**

**(S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-fluorofenil)acetato de metilo**



**(i) 4-Fluoro-3-metilbenzoato de metilo**

5 Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (5,68 ml) a una solución de ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico (10 g) en MeOH (150 ml) a 0 °C en un periodo de 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 24 h. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo, 9,85 g.

LC-MS m/z 169 ESI

**(ii) 3-(Bromometil)-4-fluorobenzoato de metilo**

10 Se agregaron NBS (14,60 g) y AIBN (2,89 g) a una solución del producto del paso (i) (9,85 g) en EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla se lavó con tiosulfato de sodio sat. y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se eliminó el solvente. El producto crudo se purificó usando cromatografía, para dar el compuesto del subtítulo, 5,30 g.

LC-MS m/z 248 ESI

**(iii) 3-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il) metil)-4-fluorobenzoato de metilo**

15 El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (ii) y el método del ejemplo 22 pasos (i)-(iii).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,92 - 7,87 (m, 1H); 7,51 - 7,49 (m, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,98 (s, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,23 (s, 3H)

LC-MS m/z 310 ESI

**(iv) 2-(3-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-fluorofenil)acetonitrilo**

20 El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (iii) y el método del ejemplo 30 pasos (i)-(iii).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,27 - 7,20 (m, 2H); 6,95 - 6,87 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 2,22 (s, 3H)

LC-MS m/z 291 ESI.

**(v) (S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-fluorofenil)acetonitrilo**

25 Se agregó (S)-3-aminohexano-1-ol (101 mg) a una solución en agitación del producto del paso (iv) (100 mg) en butan-1-ol (2 ml). La reacción se realizó en un microondas, a 180 °C durante 2 h. Se eliminó el solvente y el producto crudo se purificó usando cromatografía, para dar el compuesto del subtítulo, 70 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO d-6: δ 6,99 (s, 1H); 6,93 - 6,77 (m, 5H); 4,70 (t, 1H); 4,26 - 4,17 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 3,43 - 3,33 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,39 - 1,27 (m, 2H); 1,15 - 1,03 (m, 2H); 0,79 (t, 3H)

LC-MS m/z 370 ESI

30 **(vi) (S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-fluorofenil)acetato de metilo**

35 Se agregó KOH aq 5 M (0,5 ml) a una solución en agitación del producto del paso (v) (70 mg) en butan-1-ol (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (2 ml) y después se ajustó a ~pH 7 con HCl conc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con butan-1-ol (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron, el residuo se disolvió en MeOH y se agregó HCl conc. (0,3 ml), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc, se secó y se eliminó el solvente. El producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título como una goma incolora, 22 mg.

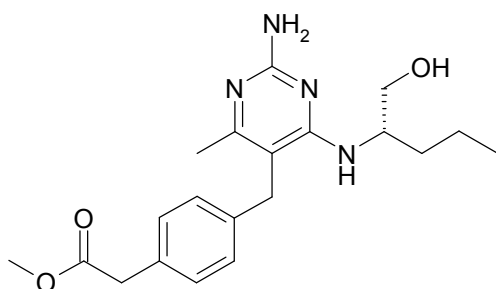


$^1\text{H}$  NMR DMSO d-6:  $\delta$  7,12 - 7,06 (m, 2H); 6,76 (d, 1H); 5,83 (d, 1H); 5,72 (s, 2H); 4,38 (t, 1H); 4,30 - 4,17 (m, 1H); 3,73 (s, 2H); 3,58 - 3,51 (m, 5H); 3,39 - 3,34 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,68 - 1,33 (m, 4H); 1,30 - 1,11 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

LC-MS m/z 405 multimodo+

### Ejemplo 43

- 5 **Sal del ácido benzenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**



(i) **(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il) metil)fenil)acetonitrilo**

- 10 Al producto del ejemplo 41 paso (iv) (300 mg) en butanol (2 ml), se le agregó (S)-(+)-2- amino-1-pentanol (213 mg) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas, a 180 °C durante 2 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y el producto crudo se purificó usando cromatografía, para dar el compuesto del subtítulo, 150 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO d-6:  $\delta$  7,26 (, 2H); 7,20 - 7,15 (m, 2H); 6,74 (s, 2H); 6,29 (s, 1H); 4,67 (t, 1H); 4,25 - 4,16 (m, 1H); 3,95 (s, 2H); 3,87 (d, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,44 - 3,33 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 1,56 - 1,46 (m, 1H); 1,40 - 1,28 (m, 1H); 1,12 - 1,00 (m, 2H); 0,78 (t, 3H)

- 15 LC-MS m/z 340 ESI

(ii) **Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acético**

- 20 Se agregó KOH aq 5 M (1 ml) a una solución en agitación del producto del paso (i) (0,15 g) en butan-1-ol (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h y se dejó enfriar. La mezcla se ajustó a ~ pH 7 con HCl conc. y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con butanol (5 ml) y después las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro 0,041 g.

LC-MS m/z 359 multimodo+

(iii) **Sal del ácido benzenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**

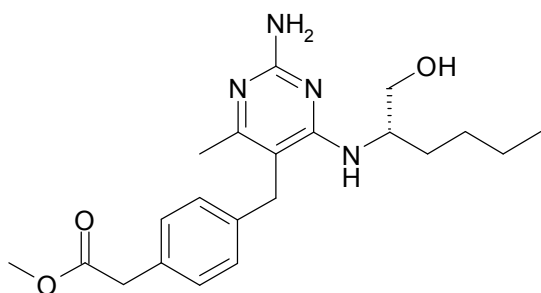
- 25 Se agregó HCl conc. (0,5 ml) a una solución en agitación del producto del paso (ii) (40 mg) en MeOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (5 ml) y después se ajustó a pH ~7 con bicarbonato de sodio sólido. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar una goma. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 12 mg.

- 30  $^1\text{H}$  NMR DMSO d-6:  $\delta$  11,83 (s, 1H); 7,61 - 7,56 (m, 1H); 7,41 - 7,24 (m, 4H); 7,18 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 4,79 - 4,67 (m, 1H); 4,33 - 4,21 (m, 1H); 3,90 (d, 1H); 3,81 (d, 1H); 3,63 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,43 - 3,37 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,59 - 1,20 (m, 2H); 1,13 - 1,01 (m, 2H); 0,78 (t, 3H)

LC-MS m/z 373 multimodo+

### Ejemplo 44

- 35 **Sal del ácido benzenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**



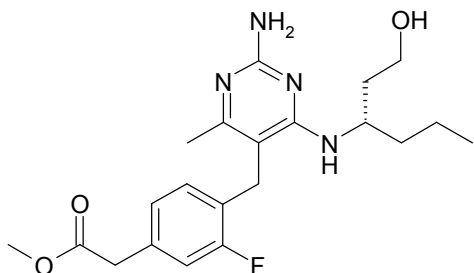
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 43 usando (S)-2-amino-1-hexanol. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 15 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO d-6: δ 7,24 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,23 - 6,02 (m, 3H); 4,61 (t, 1H); 4,17 - 4,05 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,82 (d, 1H); 3,75 (d, 1H); 3,43 - 3,35 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,60 - 1,48 (m, 1H); 1,37 - 0,97 (m, 5H); 0,77 (t, 3H)

LC-MS m/z 387 multimodo+

#### Ejemplo 45

**(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo**



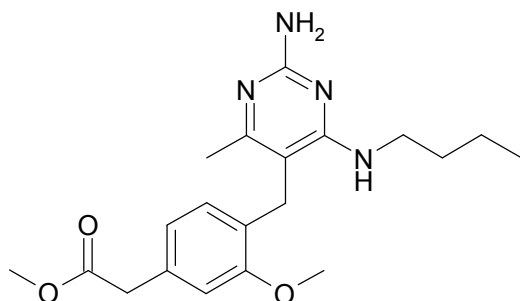
10 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 33 usando (S)-3-aminohexan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 102 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSOd-6: δ 7,08 (dd, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,78 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 5,71 (s, 2H); 4,39 (t, 1H); 4,28 - 4,17 (m, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,36 - 3,32 (m, 2H); 1,94 (s, 3H); 1,65 - 1,54 (m, 1H); 1,53 - 1,32 (m, 3H); 1,22 - 1,08 (m, 2H); 0,79 (t, 3H)

15 LC-MS m/z 405 multimodo+

#### Ejemplo 46

**Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil) acetato de metilo.**



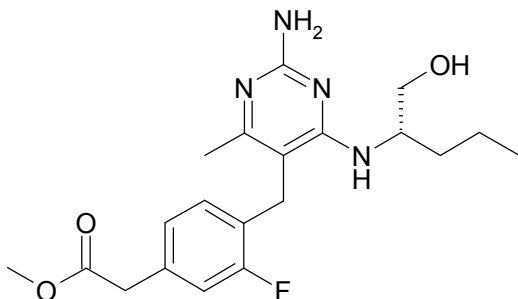
20 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 30 usando butilamina. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 140 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSOd-6: δ 6,85 (s, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,53 (d, 1H); 5,90 (t, 1H); 5,60 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,25 - 3,20 (m, 2H); 3,08 (s, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,42 (q, 2H); 1,22 (sextete, 2H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 373 multimodo+

**Ejemplo 47**

**Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo**



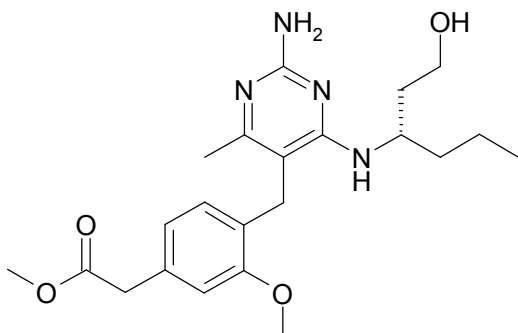
- 5 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 33 usando (S)-2-aminopentan-1-ol. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 34 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  11,88 (s, 1H); 7,61 - 7,57 (m, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,35 - 7,27 (m, 4H); 7,13 (dd, 1H); 7,00 (dd, 1H); 6,94 (dd, 1H); 4,72 (t, 1H); 4,35 - 4,25 (m, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,44 - 3,35 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,59 - 1,46 (m, 1H); 1,44 - 1,32 (m, 1H); 1,28 - 1,06 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

- 10 LC-MS m/z 390 multimodo+

**Ejemplo 48**

**Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**



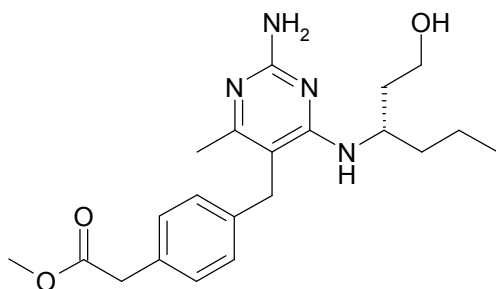
- 15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 30 usando (S)-3-aminohexan-1-ol. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 76 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  11,82 (s, 1H); 7,61 - 7,58 (m, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,34 - 7,26 (m, 5H); 6,93 (s, 1H); 6,78 - 6,74 (m, 2H); 4,42 - 4,32 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,36 - 3,27 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,65 - 1,59 (m, 2H); 1,48 - 1,39 (m, 2H); 1,19 - 1,05 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

- 20 LC-MS m/z 417 multimodo+

**Ejemplo 49**

**Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**



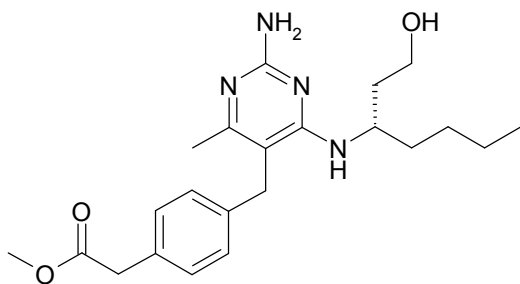
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 43 usando (S)-3-aminoheptan-1-ol. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 56 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,61 - 7,56 (m, 1H); 7,33 - 7,27 (m, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 4,40 - 4,23 (m, 2H); 3,84 - 3,75 (m, 2H); 3,65 - 3,55 (m, 5H); 2,11 (s, 3H); 2,05 - 1,93 (m, 1H); 1,64 - 1,54 (m, 2H); 1,47 - 1,36 (m, 2H); 1,13 - 1,02 (m, 2H); 0,77 (t, 3H)

LC-MS m/z 387 multimodo+

#### Ejemplo 50

10 **Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo**



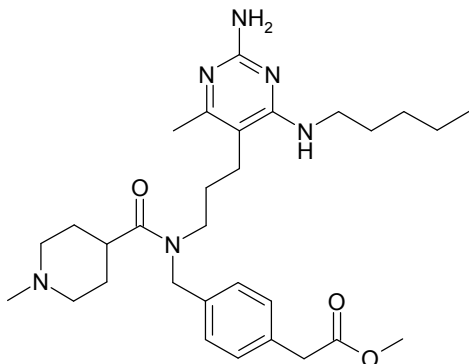
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 43 usando (S)-3-aminoheptan-1-ol. La sal se formó como en el ejemplo 41 paso (vii) para dar un sólido de color blanco, 51 mg.

15 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,86 - 11,78 (m, 1H); 7,61 - 7,57 (m, 2H); 7,33 - 7,27 (m, 3H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 4,39 - 4,28 (m, 2H); 3,87 - 3,80 (m, 2H); 3,61 (d, 5H); 2,17 (s, 3H); 2,05 - 1,94 (m, 1H); 1,67 - 1,59 (m, 2H); 1,50 - 1,39 (m, 2H); 1,26 - 1,10 (m, 3H); 1,07 - 0,99 (m, 2H); 0,77 (t, 3H)

LC-MS m/z 401 multimodo+

#### Ejemplo 51

20 **Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((N-(3-(2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) propil)-1-metilpiperidin-4-carboxamido)metil)fenil)acetato de metilo**



Al producto del ejemplo 2 (50 mg) en DMF (4 ml) y TEA (0,118 ml), se le agregó clorhidrato del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (23,89 mg) seguido de T3P (1,57 M en THF, 0,092 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se evaporaron los solventes y el producto crudo se purificó por RPHPLC. La goma resultante se disolvió en MeCN, se

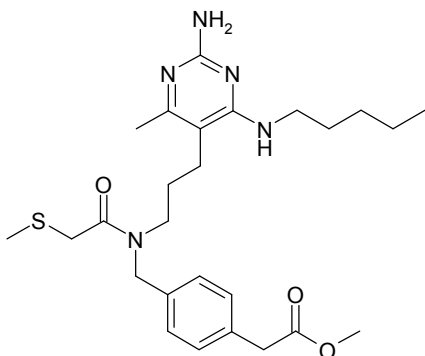
agregó ácido bencenosulfónico y se eliminó el solvente para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 15 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO d-6  $\delta$  7,65 - 7,59 (m, 1H); 7,32 - 7,18 (m, 5H); 7,16 - 7,08 (m, 2H); 4,60 - 4,42 (m, 2H); 3,66 - 3,57 (m, 5H); 3,41 - 3,23 (m, 4H); 2,40 - 2,16 (m, 9H); 2,11 (s, 3H); 1,82 - 1,43 (m, 9H); 1,35 - 1,18 (m, 5H); 0,87 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 539 multimodo+

### Ejemplo 52

**2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(metiltio)acetamido) metil)fenil)acetato de metilo**



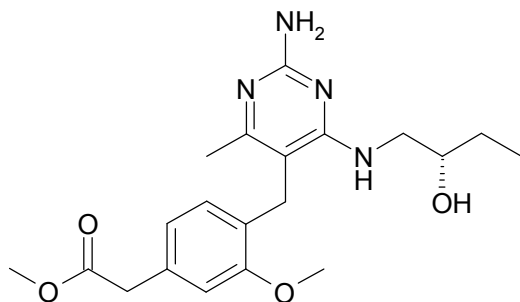
10 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 51 y se agregó ácido 2-(metiltio)acético para dar una goma, 27 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO d-6:  $\delta$  7,32 - 7,11 (m, 4H); 6,27 - 6,13 (m, 1H); 5,60 - 5,45 (m, 2H); 4,64 - 4,44 (m, 2H); 3,76 - 3,55 (m, 5H); 3,44 - 3,37 (m, 2H); 2,34 - 2,20 (m, 3H); 2,18 - 1,97 (m, 8H); 1,66 - 1,41 (m, 4H); 1,35 - 1,20 (m, 5H); 0,86 (t, 3H)

LC-MS m/z 502 multimodo+

### 15 Ejemplo 53

**Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(2-hidroxiutilamino)-6-metilpirimidin-5-il) metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**



#### (i) (S)-2-(2-Hidroxiutilo)isoindolina-1,3-diona

20 A 1,2-bencenodicarboximida (4,29 g) en DMF (10 ml), se le agregó (S)-(-)-1,2-epoxibutano (2,1 g) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,03 g) y se calentó a 60 °C durante 48 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se eliminó el solvente para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 1,8 g.

LC-MS m/z 220 ESI

#### (ii) (S)-1-Aminobutan-2-ol

25 Al producto del paso (i) (0,8 g) en MeOH (30 ml), se le agregó hidrato de hidrazina (60% en agua, 0,6 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 48 h. La mezcla se acidificó con ácido acético, se filtró y se eliminó el solvente. El producto se purificó en resina SCX para dar el compuesto del subtítulo como una goma 0,31 g.

$^1\text{H NMR}$  DMSO d-6:  $\delta$  5,54 - 5,28 (m, 3H); 3,45 - 3,32 (m, 1H); 2,52 - 2,39 (m, 2H); 1,46 - 1,20 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)

#### (iii) (S)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)butan-1-amina

Al producto del paso (ii) (310 mg) en DMF (10 ml), se le agregó terc-butilclorodimetilsilano (734 mg) seguido de imidazol (474 mg) y se agitó a rt durante 24 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó y se eliminó el solvente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo, 610 mg.

LC-MS m/z 204 ESI

5            **(iv) Clorhidrato de (S)-2-(4-((2-amino-4-(2-hidroxi-butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetónitrilo**

El producto del paso (iii) (605 mg) se agregó al producto del ejemplo 30 paso (iii) (300 mg) en butan-1-ol (3 ml) y se agitó a 180 °C durante 6 h en un microondas. Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y se eliminó el solvente. El producto se purificó usando cromatografía para dar el compuesto protegido (105 mg) como un sólido de color blanco. (LC-MS m/z 470 ESI). Éste se disolvió en MeOH (5 ml), se agregó HCl 2 M (1 ml) y se agitó durante toda la noche, y el solvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo como una goma de color amarillo, 80 mg.

LC-MS m/z 356 ESI

15            **(v) Sal del ácido benzenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(2-hidroxi-butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo**

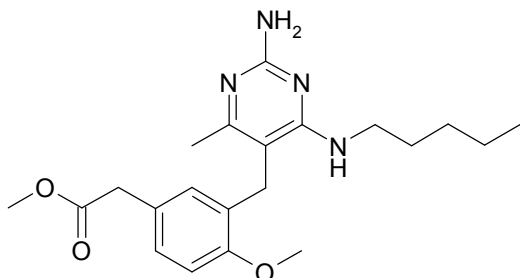
El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (iv) (80 mg) y el método del ejemplo 42 paso (vi). La sal del ácido benzenosulfónico se preparó como un sólido de color blanco, 15 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,91 - 11,87 (m, 1H); 7,69 - 7,63 (m, 1H); 7,63 - 7,56 (m, 1H); 7,35 - 7,27 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,57 - 3,51 (m, 1H); 3,41 - 3,25 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,36 - 1,17 (m, 2H); 0,89 - 0,81 (m, 3H)

LC-MS m/z 389 multimodo+

**Ejemplo 54**

**2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**



25            **(i) 2-Amino-4-cloro-6-(pentilamino)pirimidina-5-carbaldehído**

A 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (30 g) en MeOH (600 ml) y TEA (22 ml), se les agregó pentilamina (18,5 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se eliminó el solvente y el residuo se particionó entre EtOAc y agua, la capa orgánica se secó y se evaporó el solvente. El residuo se trituró con éter/isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 20,2 g.

30            LC-MS m/z 243 APCI+

**(ii) 2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidina-5-carbaldehído**

Al producto del paso (i) (20 g) en DMF (200 ml), se le agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 g) seguido de SnMe<sub>4</sub> (20 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Se evaporó el solvente y el residuo se particionó entre EtOAc y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, las capas orgánicas se secaron y se eliminó el solvente. El producto se purificó por cromatografía en sílice para dar el compuesto del subtítulo, 14,4g.

LC-MS m/z 233 APCI+

**(iii) (2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metanol**

Al producto del paso (ii) (4 g) en MeOH (50 ml), se le agregó en porciones borohidruro de sodio (0,7 g) en el transcurso de 5 min. La mezcla se agitó a rt durante 1 h y después el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y agua, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, 3,89 g.

LC-MS m/z 225 APCI+

(iv) **Ácido 2-(3-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino) pirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acético**

Al producto del paso (iii) (0,8 g) en HCl aq 1 M (20 ml), se le agregó ácido 4-metoxifenilacético (1,8 g) y se calentó a reflujo durante 48 h. El solvente se evaporó, el residuo se purificó por SCX y después por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo, 164 mg.

LC-MS m/z 373 APCI+

(v) **2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**

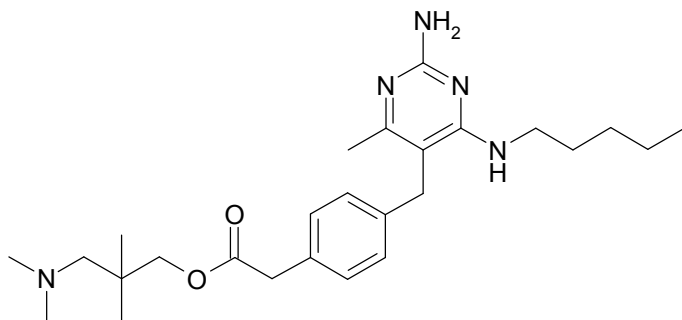
Una solución del producto del paso (iv) (135 mg) en MeOH (5 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) se agitó a rt durante 18 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido, 31 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,05 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 5,97 (t, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,48 (s, 2H); 3,26-3,19 (m, 2H); 1,98 (s, 3H); 1,48-1,38 (m, 2H); 1,29-1,14 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 387 multimodo+

**Ejemplo 55**

Sal del ácido benenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo



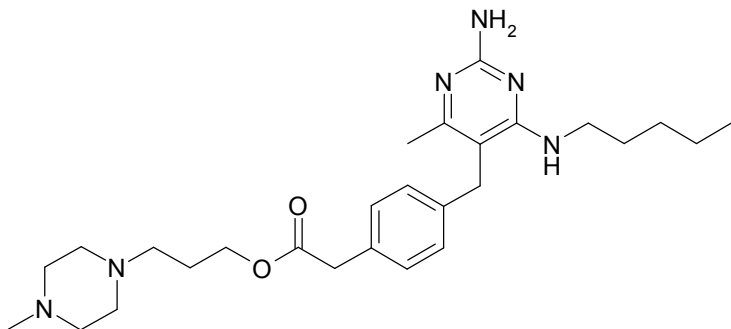
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 65 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,62 - 7,55 (m, 2H); 7,35 - 7,25 (m, 2H); 7,22 - 7,13 (m, 2H); 7,12 - 6,91 (m, 3H); 3,84 - 3,73 (m, 4H); 3,63 (s, 2H); 2,22 - 1,93 (m, 11H); 1,54 - 1,40 (m, 3H); 1,29 - 1,08 (m, 6H); 0,88 - 0,74 (m, 8H)

LC-MS m/z 456 multimodo+

**Ejemplo 56**

Sal del ácido benenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo



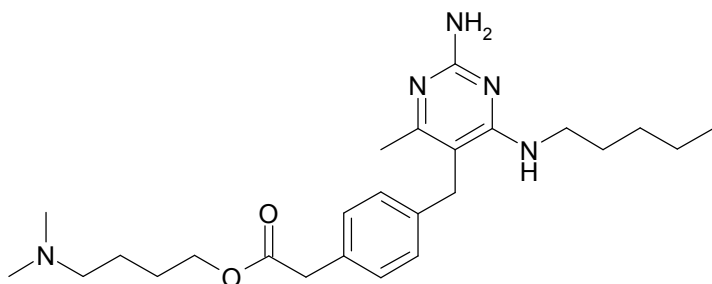
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 63 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,64 - 7,53 (m, 2H); 7,38 - 7,25 (m, 3H); 7,17 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 6,95 - 6,81 (m, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,48 - 3,36 (m, 2H); 3,36 - 3,27 (m, 4H); 2,65 - 2,54 (m, 2H); 2,40 - 2,28 (m, 6H); 2,13 (s, 3H); 1,75 - 1,65 (m, 2H); 1,51 - 1,41 (m, 2H); 1,28 - 1,17 (m, 3H); 1,16 - 1,05 (m, 2H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 483 multimodo+

### 5 Ejemplo 57

**Sal del ácido bis bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**



10 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 4-dimetilamino-1-butanol para dar una espuma, 131 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,94-7,30 (m, 10H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,37-3,32 (m, 2H); 3,04-3,01 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 1,61-1,44 (m, 6H); 1,23-1,10 (m, 4H); 0,80 (t, 3H)

LC-MS m/z 442 multimodo+

### 15 Sal de monosacarina de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

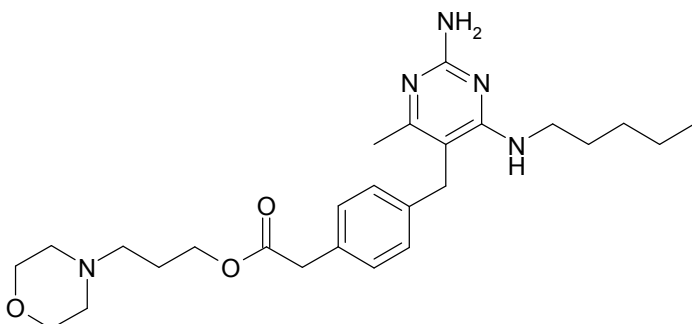
20 A una suspensión en agitación de 4-(dimetilamino)butan-1-ol (1,54 g), el producto del ejemplo 34 paso (viii) (1,5 g) y base de Hunig (2,295 ml) en DMF (30 ml) se le agregó HATU (1,666 g). Después de cuatro horas se le agregó otra porción de HATU (250 mg) y se continuó agitando durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró para dar un aceite de color marrón, 2 g. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM; MeCN:Et<sub>3</sub>N (90:10:10 a 70:20:20) y después por RPHPLC. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se secó y se concentró para dar un aceite transparente 0,45 g. El aceite se disolvió en MeCN y se agregó sacarina (0,18 g). La evaporación del solvente dio una espuma que se trituró bajo éter durante 60 h para dar un sólido de color blanco que se recogió, se lavó con éter y se secó al vacío 40 °C, rendimiento 0,5 g.

25  $^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,66-7,56 (m, 4H); 7,2-7,18 (d, 2H); 7,17-7,06 (m 3H); 6,56 (s, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,33-3,28 (m, 2H); 2,69-2,64 (m, 2H); 2,50 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 1,60-1,40 (m, 6H); 1,30-1,20 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 442 multimodo+

### Ejemplo 58

### 30 Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-morfolinopropilo





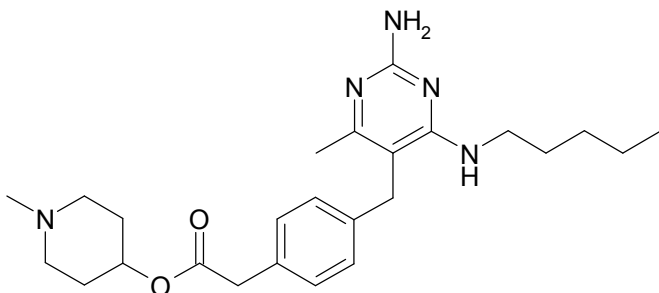
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 3 morfolinopropan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 115 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,84 (s, 1H); 7,61-7,59 (m, 2H); 7,34-7,2 (m, 4H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 4,04 (t, 2H); 3,81 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,55 (brs, 4H); 3,38-3,33 (m, 2H); 2,33 (brs, 6H); 2,17 (s, 3H); 1,75-1,68 (m, 2H); 1,51-1,44 (m, 2H); 1,27-1,08 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 470 multimodo+

### Ejemplo 59

#### 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 1-metilpiperidin-4-ilo



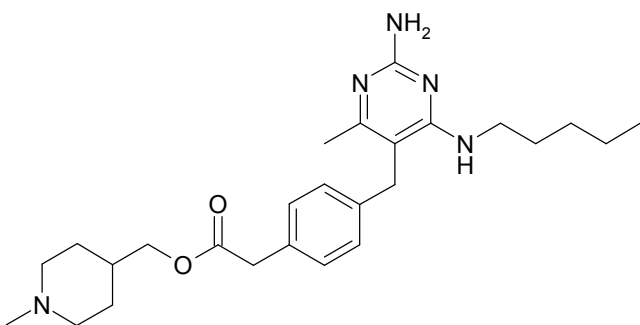
10 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 1-metilpiperidin-4-ol para dar un sólido de color blanco, 25 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,14 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 6,15 (t, 1H); 5,64 (s, 2H); 4,68-4,61 (m, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,27-3,21 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,12-2,07 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,80-1,70 (brm, 2H); 1,59-1,39 (m, 4H); 1,27-1,13 (m, 4H); 0,82 (t, 3H)

15 LC-MS m/z 440 multimodo+

### Ejemplo 60

#### Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo



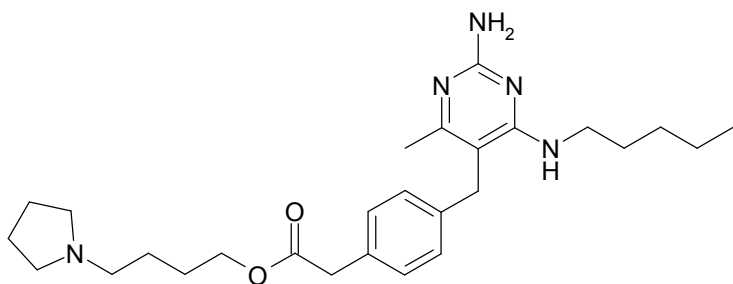
20 Se agregó una solución de T<sub>3</sub>P (1,57 M en THF, 0,56 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 34 paso (viii) (0,15 g), (1-metilpiperidin-4-il)metanol (114 mg) y TEA (0,3 ml) en DMF (5 ml) y se agitó a rt durante 24 h. La mezcla se particionó entre DCM/agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con solución aq de NaHCO<sub>3</sub> y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para dar una goma, 100 mg. La goma se disolvió en MeCN (5 ml) después se agregó ácido bencenosulfónico (35 mg) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se filtró, 103 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,61-7,59 (m, 2H); 7,34-7,28 (m, 3H); 7,16 (d, 2H); 7,08-7,06 (m, 3H); 6,54 (s, 2H); 3,90 (d, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,33-3,27 (m, 2H); 3,07-3,04 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,45-2,34 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,71-1,65 (m, 3H); 1,50-1,42 (m, 2H); 1,33-1,09 (m, 6H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 454 multimodo+

### Ejemplo 61

#### Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo



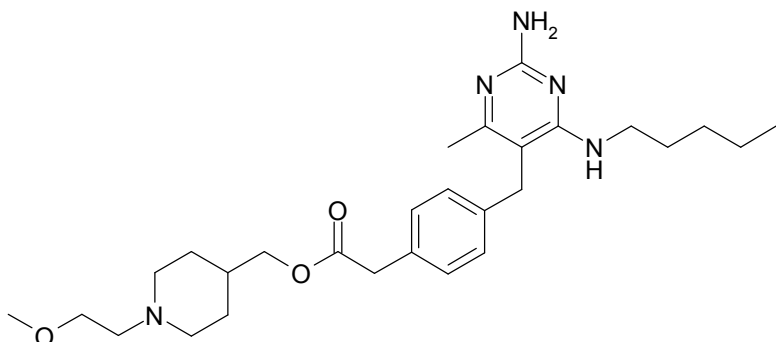
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 26 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,59 (dd, 2H); 7,34 - 7,28 (m, 3H); 7,16 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 4,03 (t, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,95 - 2,76 (m, 5H); 2,07 (d, 4H); 2,03 - 1,91 (m, 1H); 1,89 - 1,74 (m, 2H); 1,64 - 1,51 (m, 5H); 1,49 - 1,39 (m, 2H); 1,29 - 1,19 (m, 4H); 1,18 - 1,09 (m, 2H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 468 multimodo+

### Ejemplo 62

Sal del ácido bis bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metilo



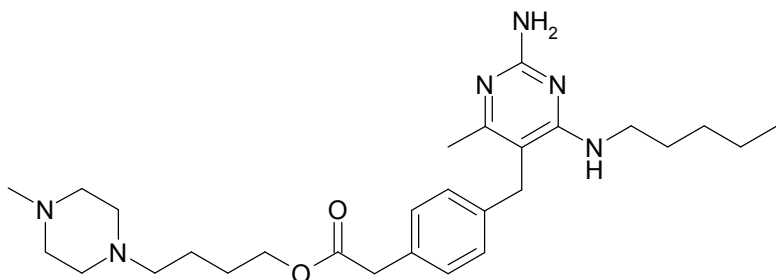
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y (1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metanol para dar una espuma, 168 mg.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  11,94 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 7,95 (t, 1H); 7,60 (d, 4H); 7,43 (brs, 2H); 7,34-7,27 (m, 6H); 7,19 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 3,90 (d, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,66-3,61 (m, 4H); 3,49 (d, 2H); 3,39-3,33 (m, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,27-3,18 (m, 2H); 2,98-2,89 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,89-1,78 (m, 3H); 1,52-1,42 (m, 4H); 1,25-1,07 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 498 multimodo+

### Ejemplo 63

Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo



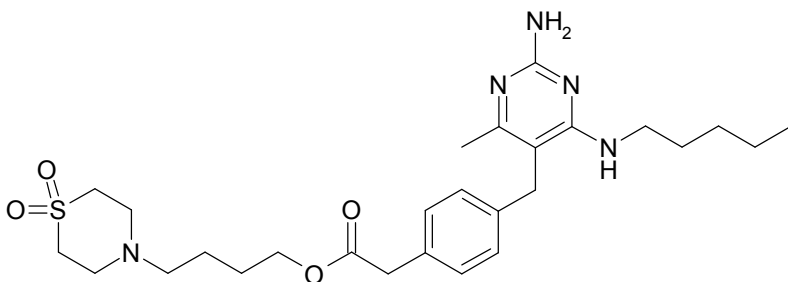
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 151 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d-6:  $\delta$  7,62 - 7,57 (m, 2H); 7,33 - 7,28 (m, 3H); 7,16 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 4,01 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,34 - 2,28 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,07 (s, 2H); 2,05 - 1,95 (m, 1H); 1,61 - 1,50 (m, 2H); 1,50 - 1,37 (m, 4H); 1,27 - 1,18 (m, 4H); 1,17 - 1,09 (m, 2H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 497 multimodo+

#### 5 Ejemplo 64

**Sal del ácido bencenosulfónico de (4-[[2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il]metil]fenil)acetato de 4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)butilo**



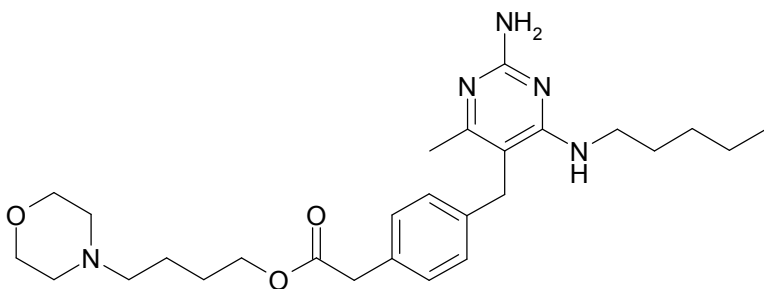
10 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 1,1 dióxido de 4-(4-hidroxi-butil)tiomorfolina para dar un sólido de color blanco, 98 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d-6:  $\delta$  7,95 - 7,88 (m, 1H); 7,60 - 7,56 (m, 2H); 7,33 - 7,29 (m, 3H); 7,20 - 7,16 (m, 2H); 7,12 - 7,07 (m, 2H); 4,06 - 3,99 (m, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,40 - 3,34 (m, 1H); 3,09 - 3,02 (m, 4H); 2,85 - 2,79 (m, 4H); 2,46 - 2,39 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,59 - 1,50 (m, 1H); 1,50 - 1,36 (m, 4H); 1,26 - 1,17 (m, 2H); 1,15 - 1,06 (m, 2H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 532 multimodo+

#### 15 Ejemplo 65

**Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-morfolinobutilo**



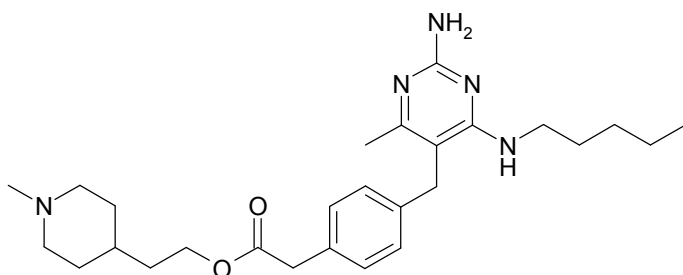
20 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 4-morfolinobutan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 30 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d-6:  $\delta$  7,60 - 7,55 (m, 2H); 7,33 - 7,28 (m, 3H); 7,19 - 7,14 (m, 2H); 7,09 - 7,04 (m, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,62 - 3,51 (m, 5H); 3,31 (2H, m) 2,35 - 2,20 (m, 6H); 2,11 (s, 3H); 1,59 - 1,51 (m, 2H); 1,50 - 1,36 (m, 4H); 1,27 - 1,17 (m, 3H); 1,17 - 1,07 (m, 2H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 484 multimodo+

#### 25 Ejemplo 66

**Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il) metil)fenil)acetato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo**



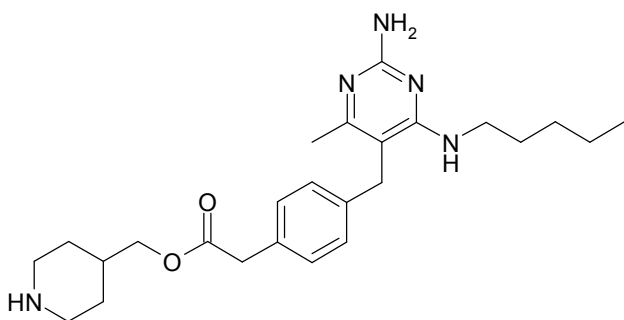
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 35 y 2-(1-metilpiperidin-4-il)etanol para dar una goma, 90 mg.

5  $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,61 - 7,58 (m, 2H); 7,34 - 7,28 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,32 - 3,27 (m, 2H); 3,13 - 3,05 (m, 2H); 2,54 - 2,50 (m, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,73 - 1,67 (m, 2H); 1,53 - 1,37 (m, 6H); 1,29 - 1,05 (m, 7H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 468 multimodo+

### Ejemplo 67

#### 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de piperidin-4-ilmetilo



10

(i) 4-((2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

pirimidin-5-il)metil)fenil)acetoxi)metil)piperidina-1-

El compuesto del subtítulo se preparó usando el método del ejemplo 60 y 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para dar un sólido crudo, 237 mg.

15 LCMS m/z 540 APCI +ve

(ii) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de piperidin-4-ilmetilo

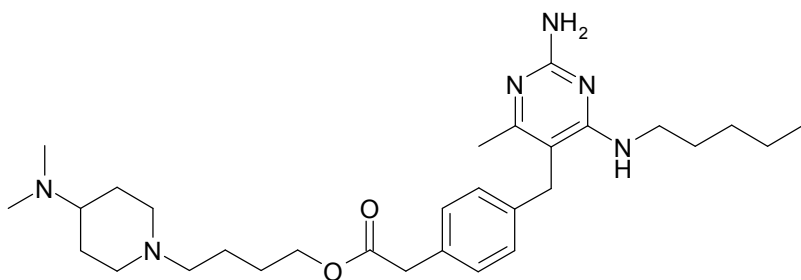
Al producto del paso (i) (237 mg) en DCM (7 ml), se le agregó TFA (2 ml) y se agitó a rt durante 7 h. Se eliminó el solvente y el producto crudo se particionó entre DCM/NaHCO<sub>3</sub> (aq), se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para dar un sólido de color blanco, 54 mg.

20  $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,13 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 6,14 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 3,83 (d, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,27-3,22 (m, 2H); 2,90-2,84 (m, 2H); 2,41-2,33 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,66-1,55 (m, 1H); 1,51-1,40 (m, 4H); 1,27-0,95 (m, 6H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 440 multimodo+

### Ejemplo 68

25 **Sal de sacarina de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butilo**



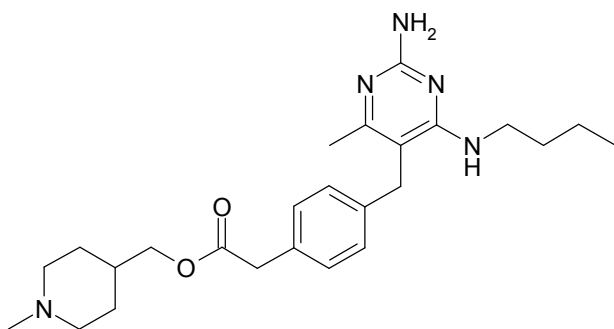
5 Al producto del ejemplo 34 paso (viii) (250 mg) en DMF (7 ml), se le agregó 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butan-1-ol (292 mg) seguido de base de Hunig y HATU (278 mg) y se agitó a rt durante 3 h. El producto se purificó después por RPHPLC, para dar una goma (193 mg), ésta se disolvió en MeCN (6 ml), después se agregó sacarina (67 mg) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituroó con éter, se filtró y se secó en alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 156 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,66-7,55 (m, 4H); 7,16 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 6,88 (s, 1H); 6,38 (s, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,32-3,27 (m, 2H); 2,95 (d, 2H); 2,68-2,60 (m, 1H); 2,33 (brs, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,97 (brs, 2H); 1,84 (d, 2H); 1,57-1,39 (m, 8H); 1,26-1,09 (m, 4H); 0,81 (t, 3H)

10 LC-MS m/z 525 multimodo+

### Ejemplo 69

**Sal de sacarina de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**



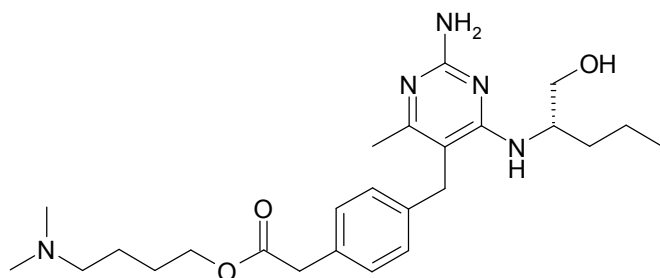
15 Al producto del ejemplo 41 paso (vi) (140 mg) en DMF (5 ml), se le agregaron (1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,11 g), DMAP (5 mg) y TEA (0,2 ml) seguido de HATU (195 mg). La mezcla se agitó durante 18 h y después se purificó por RPHPLC para dar una goma (75 mg). La goma se disolvió en MeCN (5 ml) después se agregó sacarina (31 mg) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituroó con éter y el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título, 80 mg.

20  $^1\text{H NMR}$  DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,66-7,55 (m, 4H); 7,16 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 6,57 (s, 2H); 3,90 (d, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,34-3,29 (m, 2H); 3,09-3,06 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,46-2,36 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,70-1,67 (m, 2H); 1,48-1,41 (m, 2H); 1,33-1,13 (m, 4H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 440 multimodo+

### Ejemplo 70

25 **Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**



(i) **2-(4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetone nitrilo**

El producto del ejemplo 41 paso (iii) (3,7 g) y  $\text{POCl}_3$  (30 ml) se calentaron a 100 °C durante 18 h y después evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua fría, y se neutralizó con solución aq de NaOH 5 M y se calentó a 50 °C durante 2 h. El compuesto del subtítulo se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C, 1,81 g.

$^1\text{H NMR}$  DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,27 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 6,88 (s, 2H); 3,98 (s, 2H); 3,96 (s, 2H); 2,21 (s, 3H)

LC-MS m/z APCI +273

(ii) **Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxi-pentan-2-il-amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acético**

Al producto del paso (i) (0,4 g) en butan-1-ol (3 ml), se le agregó (S)-(+)-2-amino-1-pentanol (0,5 g) y la reacción se calentó en un microondas, a 160 °C a 100 W durante 1,5 h. Después de enfriar, se agregó KOH aq 5M (1 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para dar la sal de TFA, que se purificó por SCX, eluyendo con MeCN y después 10% de  $\text{NH}_3$  aq/MeCN para dar el compuesto del subtítulo, 174 mg.

LC-MS m/z APCI +372

(iii) **1,75 Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxi-hexan-3-il-amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetil-amino)butilo**

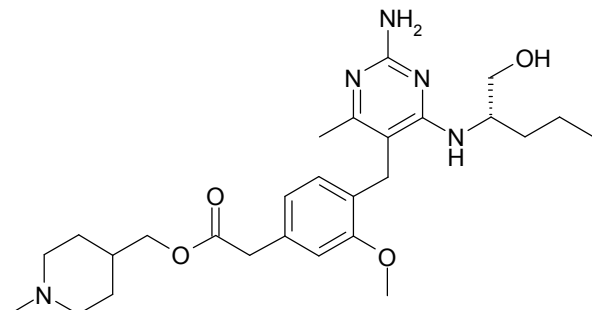
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 68 y el producto del paso (ii) con 4-(dimetil-amino)butan-1-ol, rendimiento 145 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,68-7,58 (m, 8H); 7,19 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 4,37-4,30 (m, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,90-3,80 (m, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,37-3,29 (m, 2H); 3,06-3,02 (m, 2H); 2,76 (s, 6H); 2,20 (s, 3H); 1,66-1,58 (m, 6H); 1,46-1,40 (m, 2H); 1,09-1,04 (m, 2H); 0,77 (t, 3H)

LC-MS m/z 458 multimodo+

**Ejemplo 71**

**Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxi-pentan-2-il-amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**



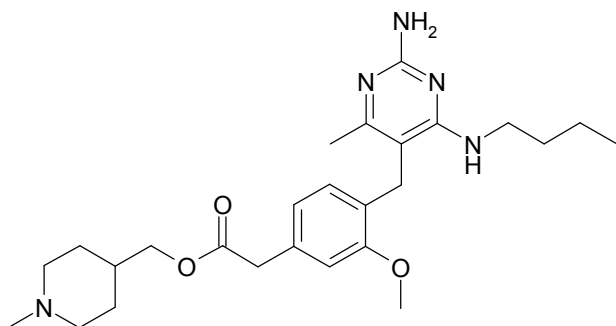
Al producto del ejemplo 30 paso (v) (100 mg) en DMF (3 ml), se le agregaron (1-metilpiperidin-4-il)metanol (90 mg), TEA (0,17 ml) y DMAP (6,3 mg), seguido de T3P (1,57 M en THF, 0,24 ml) y se agitaron a rt durante 15 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el producto como una goma, ésta se disolvió en MeCN (0,5 ml) y se agregó ácido bencenosulfónico (6,33 mg) y se evaporó el solvente. El residuo se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 25 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d-6:  $\delta$  7,61 - 7,58 (m, 2H); 7,35 - 7,28 (m, 3H); 6,91 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,70 - 4,62 (m, 1H); 4,22 - 4,13 (m, 1H); 3,91 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,41 - 3,35 (m, 4H); 3,13 - 3,01 (m, 2H); 2,49 - 2,44 (m, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,74 - 1,66 (m, 3H); 1,55 - 1,43 (m, 1H); 1,37 - 1,22 (m, 4H); 1,09 (t, 3H); 0,78 (t, 3H)

LC-MS m/z 500 multimodo+

## 5 Ejemplo 72

**Sal del ácido bis bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**



(i) Ácido 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético

10 Al producto del ejemplo 30 paso (iii) (400 mg) en butan-1-ol (3 ml), se le agregó butilamina (0,39 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas, a 180 °C durante 1 h. La reacción se repitió en una escala idéntica y se combinaron los dos lotes. Se agregó KOH aq 5 M (1 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 36 h. Después de enfriar, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a ~7 usando HCl conc. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se suspendió en MeCN (10 ml) durante 10 min. La suspensión se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 560 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d-6:  $\delta$  6,88 (d, 1H); 6,70 (dd, 1,4 Hz, 2H); 6,64 (d, 2H); 6,23 - 6,18 (m, 1H); 5,91 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 3,27 - 3,21 (m, 8H); 1,98 (s, 3H); 1,42 (q, 2H); 1,25 - 1,16 (m, 3H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 359 multimodo+

20 (ii) **Sal del ácido bis bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

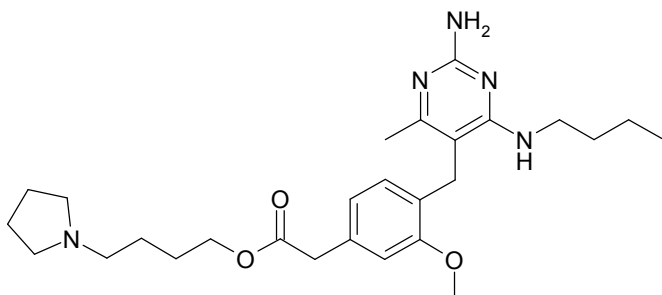
El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (i) y el método del ejemplo 71 para dar un sólido de color blanco, 35 mg.

25  $^1\text{H}$  NMR DMSO-d-6:  $\delta$  11,90 (s, 1H); 7,90 - 7,86 (m, 1H); 7,62 - 7,57 (m, 4H); 7,35 - 7,26 (m, 6H); 6,92 (s, 1H); 6,76 - 6,72 (m, 2H); 3,92 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,46 - 3,32 (m, 4H); 2,97 - 2,85 (m, 2H); 2,79 - 2,73 (m, 2H); 2,52 - 2,51 (m, 3H); 2,10 (s, 2H); 1,90 - 1,80 (m, 2H); 1,52 - 1,30 (m, 4H); 1,28 - 1,15 (m, 4H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 470 multimodo+

## Ejemplo 73

30 **Sal del ácido bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**



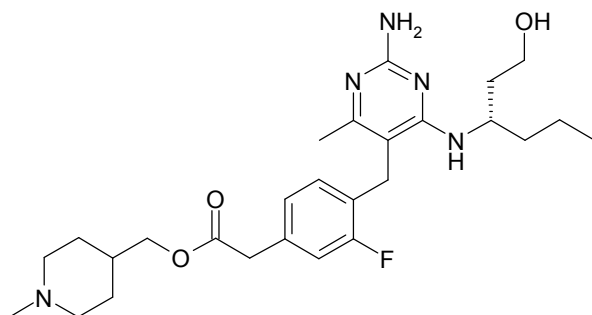
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 72 y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol para dar una goma, 64 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,60 - 7,57 (m, 2H); 7,34 - 7,28 (m, 3H); 6,90 (s, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 2,92 - 2,78 (m, 2H); 2,58 - 2,50 (m, 4H); 2,02 (s, 3H); 1,85 - 1,75 (m, 4H); 1,65 - 1,50 (m, 4H); 1,48 - 1,38 (m, 4H); 1,31 - 1,14 (m, 4H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 484 multimodo+

#### Ejemplo 74

**Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**



#### (i) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

Se agregó (S)-3-aminohexan-1-ol (0,966 g) a una suspensión del producto del ejemplo 33 paso (iii) (1,2 g) en butan-1-ol (9 ml). La reacción se realizó en un microondas CEM, a 180 °C durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color anaranjado, 0,98 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,17 (dd, 1H); 7,06 (dd, 1H); 6,87 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,91 (s, 2H); 4,44 - 4,36 (m, 1H); 4,30 - 4,19 (m, 1H); 4,01 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,41 - 3,23 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,65 - 1,32 (m, 2H); 1,30 - 1,05 (m, 4H); 0,79 (t, 3H)

LC/MS m/z 372 APCI+

#### (ii) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acético

Se agregó KOH 5 M (3 ml) a una solución en agitación del producto del paso (i) (0,98 g) en butan-1-ol (3 ml). La solución se calentó a 100 °C durante 15 h y se dejó enfriar. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). El pH se ajustó a ~7 usando HCl conc. y la fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad. La fase acuosa también se evaporó hasta sequedad y el residuo se suspendió en MeOH (10 ml). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se combinó con los residuos de los extractos orgánicos y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color marrón claro, 0,830 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,13 - 6,93 (m, 5H); 6,90 - 6,82 (m, 1H); 4,41 - 4,24 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,41 - 3,29 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,67 - 1,54 (m, 1H); 1,48 - 1,07 (m, 5H); 0,81 (t, 3H)

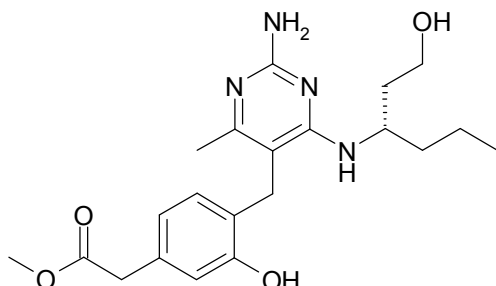
LC/MS m/z 391 APCI+

#### (iii) Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

Al producto del paso (ii) (157 mg) en DCM (1,5 ml)/DMF (1,5 ml), se le agregaron TEA (0,067 ml), DMAP (4,9 mg) y (1-metilpiperidin-4-il)metanol (156 mg) seguido de HATU (183 mg) y después se agitaron a rt durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y DCM (5 ml). La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por RPHPLC, el residuo resultante se diluyó con metanol (0,5 ml) y se agregó sacarina (12,82 mg) y se evaporó el solvente. El residuo se trituroó con éter dietílico (0,5 ml) para dar el compuesto del título como una espuma incolora, 45 mg. <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,66 - 7,54 (m, 4H); 7,11 (dd, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 4,42 - 4,25 (m, 2H); 3,92 (d, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,44 - 3,33 (m, 2H); 3,18 - 3,03 (m, 4H); 2,52 - 2,52 (m, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,77 - 1,66 (m, 4H); 1,65 - 1,50 (m, 2H); 1,49 - 1,38 (m, 1H); 1,36 - 1,21 (m, 2H); 1,21 - 1,11 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

LC-MS m/z 502 multimodo+



**Ejemplo 75****(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo****(i) 2-(Benciloxi)-4-yodobenzoato de metilo**

5 Una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (22,8 g), bromuro de bencilo (10,3 ml) y  $K_2CO_3$  (22,67 g) en DMF (200 ml) se agitó a rt durante 72 h. La mezcla se particionó entre éter dietílico y agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color blanco, 29,5 g.

$^1H$  NMR  $CDCl_3$ :  $\delta$  7,54-7,30 (m, 8H); 5,14 (s, 2H); 3,88 (s, 3H)

LC-MS m/z 369 APCI+

**10 (ii) (2-(Benciloxi)-4-yodofenil)metanol**

15 Una solución de DIBAL-H (179 ml, 1 M) se agregó a una solución del producto del paso (i) (26,4 g) en THF (400 ml) a rt. La mezcla se agitó durante 3 h después se agregaron otros 10 ml de DIBAL-H y se agitó durante 1 h más. La mezcla se enfrió rápidamente, con cuidado, con EtOAc y después con HCl aq 2 M. La mezcla se particionó entre éter/HCl 2 M, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con isohexano y se filtró para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 21 g.

LC-MS m/z 341 APCI+

**(iii) 3-(Benciloxi)-4-(hidroximetil)benzoato de metilo**

20 A una solución del producto del paso (ii) (21 g) en MeOH (150 ml), base de Hunig (53,9 ml) y se agregó aducto de dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (2,54 g). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h bajo monóxido de carbono (4 bar) en un carbonilador. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un disco de filtración, se evaporó y se purificó usando cromatografía, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 10 g.

LC-MS m/z 273 APCI+

**(iv) 3-(Benciloxi)-4-(clorometil)benzoato de metilo**

25 El producto del paso (iii) (9,5 g) se disolvió en DCM (200 ml), se enfrió a 0 °C y se agregó cloruro de tionilo (3,57 ml) y se agitó a rt durante 2 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se tomó en DCM y se lavó con  $NaHCO_3$  aq. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color marrón, 9,60 g.

LC-MS m/z 291 APCI+

**30 (v) 3-(Benciloxi)-4-(2-(etoxicarbonil)-3-oxobutil) benzoato de metilo**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (iv) (9,6 g) y el método del ejemplo 34 paso (i), para dar un aceite, 8,6 g.

LC-MS m/z 385 APCI+

**(vi) 4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)benzoato de metilo**

35 El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (v) (8,6 g) y el método del ejemplo 34 paso (ii), para dar un sólido, 5,87 g.

$^1H$  NMR  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  7,59 - 7,37 (m, 7H); 7,37 - 7,28 (m, 2H); 7,01 (d, 1H); 6,48 - 6,33 (m, 1H); 5,24 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 1,90 (s, 3H)

LC-MS m/z 380 APCI+

**(vii) 4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)benzoato de metilo**

5 Se agregó POCl<sub>3</sub> (25 ml) al producto del paso (vi) (4,8 g) y se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar, la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar. El compuesto del subtítulo se recogió por filtración como un sólido, 3,78 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 7,63 - 7,29 (m, 8H); 6,93 - 6,77 (m, 2H); 5,28 (s, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,15 (s, 3H)

LC-MS m/z 398 APCI+

**(viii) 4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)fenil)metanol**

10 Se agregó en porciones una solución de DIBAL-H (28,5 ml, 1 M en THF) en el transcurso de 30 min a una solución en agitación del producto del paso (vii) (3,78 g) en THF (40 ml) a -20 °C. La mezcla se dejó calentar a 0 °C en el transcurso de 2 h y después se agregaron EtOAc (30 ml) e isopropanol (10 ml). La reacción se vertió en una solución sat. de sulfato de sodio y se agitó durante 1 h. Las fases orgánicas se separaron, se secaron, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía para dar el compuesto del subtítulo  
15 como un sólido de color blanco, 2,60 g.

LC-MS m/z 370 APCI+

**(ix) 5-(2-(Benciloxi)-4-(clorometil)bencil)-4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina**

20 Se agregó cloruro de tionilo (0,513 ml) a una solución en agitación del producto del paso (viii) (2,6 g) en DCM (10 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara rt y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución sat. de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo, 2,78 g.

LC-MS m/z 389 APCI+

**(x) 2-(4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il) metil)-3-(benciloxi)fenil)acetonitrilo**

25 El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (ix) (2,78 g) y el método del ejemplo 20 paso (vi) para dar un sólido, 2,1 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 7,53 - 7,29 (m, 5H); 7,10 (d, 1H); 6,89 - 6,80 (m, 3H); 6,68 (d, 1H); 5,19 (s, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,88 (s, 2H); 2,14 (s, 3H)

LC-MS m/z 379 APCI+

**(xi) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)fenil)acético**

30 El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (x) (250 mg) y el método del ejemplo 72 paso (i) con S-3-aminohexan-1-ol para dar un sólido, 250 mg.

LC-MS m/z 479 APCI+

**(xii) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acético**

35 El producto del paso (xi) (250 mg) se disolvió en EtOH (25 ml) y se agregó Pd/C (200 mg) en EtOH (5 ml), después la mezcla se agitó bajo hidrógeno (4 bar) a rt durante 16 h. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 70 mg.

LC-MS m/z 460 APCI+

**(xiii) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo**

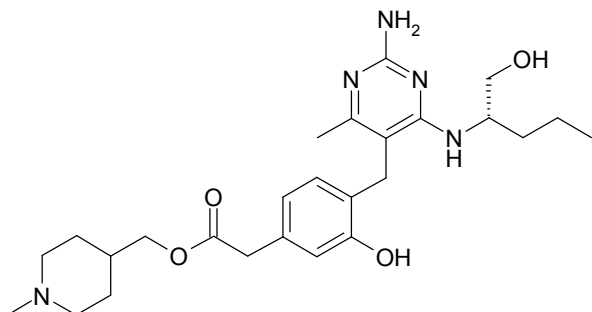
40 Se disolvió el producto del paso (xii) (70 mg) en MeOH (5 ml) y se agregó TMSCl (2 ml) y se agitó durante 1h. Se evaporaron los solventes y el residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 50 mg.

45 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 6,76 - 6,67 (m, 2H); 6,57 - 6,48 (m, 1H); 5,60 (s, 2H); 4,22 - 4,08 (m, 1H); 3,59 - 3,46 (m, 6H); 2,11 (s, 3H); 1,65 - 1,51 (m, 1H); 1,51 - 1,18 (m, 4H); 1,16 - 1,01 (m, 2H); 0,76 (t, 3H)

LC-MS m/z 403 multimodo+

**Ejemplo 76**

**(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**



5 (i) **Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)fenil)acético**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del ejemplo 75 paso (x) (200 mg) y (S)-(+)-2-amino-1-pentanol (188 mg), mediante el método del ejemplo 72 paso (i) para dar un sólido de color amarillo, 100 mg.

LC-MS m/z 479 APCI+

10 (ii) **(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (i) (260 mg) y el método del ejemplo 71 para dar un sólido de color blanco, 100 mg.

LC-MS m/z 576 APCI+

15 (iii) **(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

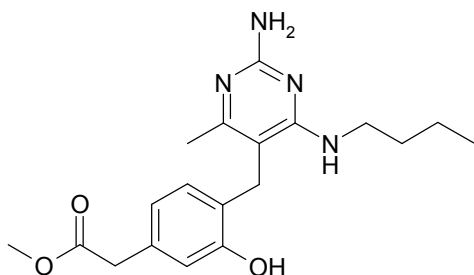
El producto del paso (ii) (100 mg) se disolvió en EtOAc (10 ml) y se agregó Pd/C (73,9 mg) en EtOAc (1 ml) y la reacción se agitó bajo hidrógeno (4 bar) a rt durante 16 h. El catalizador se filtró y los solventes se evaporaron. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 22 mg.

20 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 6,74 - 6,70 (m, 2H); 6,56 (d, 1H); 5,62 - 5,54 (m, 3H); 4,14 - 3,99 (m, 1H); 3,86 (d, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,24 - 3,19 (m, 1H); 2,75 - 2,62 (m, 2H); 2,15 - 2,04 (m, 6H); 1,82 - 1,71 (m, 2H); 1,59 - 1,43 (m, 4H); 1,34 - 0,98 (m, 6H); 0,77 (t, 3H)

LC-MS m/z 486 multimodo+

**Ejemplo 77**

25 **2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo**

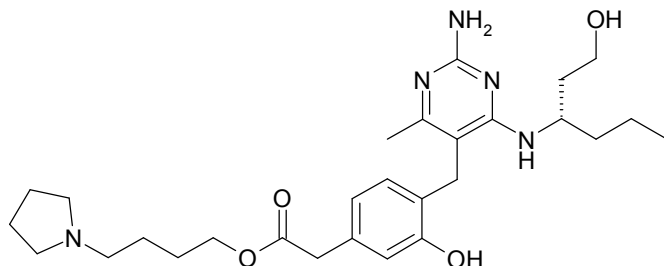


Al producto del ejemplo 72 paso (i) (550 mg) en DCM (20 ml), se le agregó gota a gota BBr<sub>3</sub> (0,29 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Se agregó MeOH (4 ml) seguido de HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y se agitó durante 16 h y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 8 mg.

30

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 6,73 (d, 1H); 6,69 - 6,65 (m, 1H); 6,58 - 6,53 (m, 1H); 6,12 - 5,98 (m, 1H); 5,59 (d, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,24 - 3,17 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,47 - 1,35 (m, 2H); 1,26 - 1,15 (m, 3H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 359 multimodo+

**Ejemplo 78****(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**

5

**(i) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)fenil)acético**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del ejemplo 75 paso (x) y (S)-3-aminohexan-1-ol, mediante el método del ejemplo 72 paso (i) para dar un sólido de color blanco, 300 mg.

10 LC-MS m/z 479 APCI+

**(ii) Sal de bis trifluoroacetato de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-(benciloxi)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (i) (154 mg) y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol (18 mg), mediante el método del ejemplo 74 paso (iii). El producto se purificó por RPHPLC parada del producto como la sal de TFA, 170 mg.

15

LC-MS m/z 603 APCI+

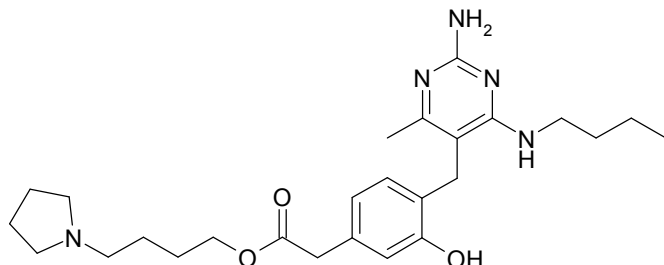
**(iii) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**

El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (ii) (170 mg) y el método del ejemplo 76 paso (iii) para dar un sólido de color blanco, 50 mg.

20

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 6,76 - 6,68 (m, 2H); 6,59 - 6,54 (m, 1H); 5,69 - 5,58 (m, 3H); 4,19 - 4,10 (m, 1H); 4,04 - 3,95 (m, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 3,42 - 3,34 (m, 1H); 2,39 - 2,27 (m, 6H); 2,08 (s, 3H); 1,69 - 1,49 (m, 7H); 1,47 - 1,21 (m, 6H); 1,12 - 1,01 (m, 2H); 0,81 - 0,70 (m, 3H)

LC-MS m/z 514 multimodo+

**Ejemplo 79****2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo****(i) Ácido 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acético**

Al producto del ejemplo 77 (100 mg) en THF (5 ml), se le agregó LiOH (35,1 mg) en agua (5 ml) y se agitó durante 16 h a rt. El solvente se evaporó, el residuo se volvió a disolver en agua y se agregó AcOH. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 50 mg.

30

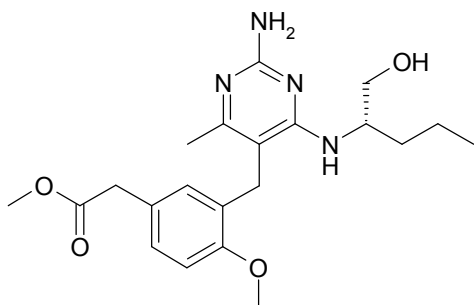
LC-MS m/z 345 APCI+

**(ii) 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**

El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (i) (50 mg) y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol (64,2 mg) y el método del ejemplo 74 paso (iii) para dar un sólido de color habano, 9 mg.

5  $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  6,75 - 6,64 (m, 2H); 6,57 - 6,51 (m, 1H); 5,60 (s, 2H); 4,01 (t, 2H); 3,58 - 3,51 (m, 2H); 3,52 - 3,45 (m, 2H); 3,25 - 3,15 (m, 2H); 2,38 - 2,24 (m, 6H); 2,05 (s, 3H); 1,68 - 1,50 (m, 5H); 1,51 - 1,33 (m, 4H); 1,29 - 1,11 (m, 3H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 470 multimodo+

**Ejemplo 80****10 Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(3-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo****(i) Ácido 2-(3-(bromometil)-4-metoxifenil)acético**

15 Se agregaron en una porción NBS (2,72 g) y AIBN (0,136 g) a una solución de ácido 2-(4-metoxi-3-metilfenil) acético (2,99 g) en EtOAc (50 ml) y se agitaron a 80 °C durante 2 h. Se agregó otra porción de AIBN (0,136 g) y la suspensión se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. de tiosulfato de sodio, HCl 2 M, agua, y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo, 4,10 g.

LC-MS m/z 260 APCI+

**20 (ii) 2-(3-(Bromometil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**

Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (1,359 ml) a una solución del producto del paso (i) (4,02 g) en MeOH (50 ml), la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después se calentó a rt durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo, 1,47g.

25

LC-MS m/z 274 APCI+

**(iii) 2-(2-Metoxi-5-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)-3-oxobutanoato de etilo**

El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (ii) (1,2 g) y el método del ejemplo 34 paso (i) para dar un sólido, 0,52 g.

30  $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,09 (dd, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 4,08 - 3,99 (m, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,54 (s, 2H); 3,03 (dd, 1H); 2,90 (dd, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,10 (t, 3H)

LC-MS m/z 323 APCI+

**(iv) 2-(3-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**

35 Se agregó carbonato de guanidina (0,443 g) a una solución del producto del paso (iii) (0,52 g) en MeOH (10 ml) y se agitó a 50 °C durante 15 h. Se evaporó el solvente y el residuo se agitó en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), y el sólido resultante se filtró. Se recogió más producto por evaporación del filtrado y los sólidos se combinaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo, 0,607 g.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,01 (dd, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,33 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,54 (s, 2H); 3,49 (s, 3H); 1,92 (s, 3H)

LC-MS m/z 318 APCI+

**(v) 2-(3-((2-Amino-4-(mesitilsulfoniloxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (iv) (0,55 g) y el método del ejemplo 34 paso (iii) para dar un sólido, 0,6 g.

5 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,08 - 7,06 (m, 3H); 6,90 (d, 1H); 6,58 (d, 1H); 6,46 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,48 (s, 2H); 2,47 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 2,15 (s, 3H)

LC-MS m/z 500 APCI+

**(vi) Ácido (S)-2-(3-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acético**

10 Se agregó (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (100 mg) a una suspensión del producto del paso (v) (243 mg) en butan-1-ol (2 ml). La reacción se calentó en un microondas a 160 °C durante 2 h. Se agregó KOH aq 5 M (0,5 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 60 mg.

LC-MS m/z 389 APCI+

15 **(vii) Sal del ácido bencenosulfónico de (S)-2-(3-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**

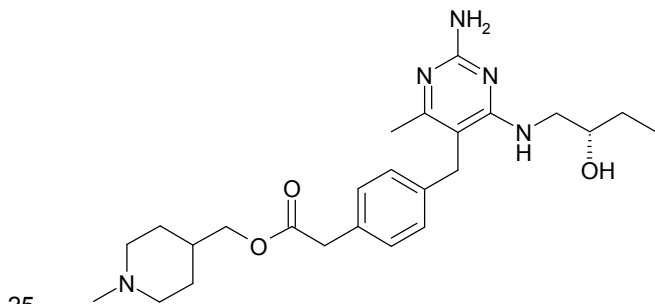
El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (vi) (50 mg) y el método del ejemplo 34 paso (ix) para dar un sólido de color blanco, 36 mg.

20 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,62 - 7,56 (m, 2H); 7,36 - 7,22 (m, 6H); 7,11 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 4,74 (t, 1H); 4,33 - 4,21 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,53 (s, 2H); 3,44 - 3,33 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 1,59 - 1,44 (m, 1H); 1,42 - 1,29 (m, 1H); 1,17 - 1,04 (m, 2H); 0,79 (t, 3H)

LC-MS m/z 403 multimodo+

**Ejemplo 81**

**Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(2-hidroxibutilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**



**(i) 2-(4-(Cianometil)bencil)-3-oxobutanoato de metilo**

30 Una mezcla en agitación de 3-hidroxi-2-metilenbutanoato de metilo (19,5 g), 2-(4-bromofenil) acetonitrilo (40 g), PdOAc<sub>2</sub> (2 g), bromuro de tetrabutylamonio (40 g) y NaHCO<sub>3</sub> (31,5 g) en THF (300 ml) se calentó a reflujo bajo N<sub>2</sub> durante 24 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con éter (500 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida para dar un aceite, que se usó crudo en el paso siguiente.

LC-MS m/z 244 APCI-

**(ii) 2-(4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

Una mezcla del producto crudo del paso (i) y guanidina (16 g) en EtOH (350 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió, se neutralizó con ácido acético y el sólido se filtró y se secó, 22,1 g.

35 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub> δ 10,91 (brs, 1H); 7,20-7,17 (m, 4H); 6,38 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 2,00 (s, 3H)

LC-MS m/z 255 APCI+

**(iii) 2-(4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

El compuesto del subtítulo se preparó usando el producto del paso (ii) (4 g) y el método del ejemplo 75 paso (vii) para dar un sólido, 3,2 g.

LC-MS m/z 274 APCI+

**(iv) (E)-N'-(4-Cloro-5-(4-(cianometil)bencil)-6-metilpirimidin-2-il)-N,N-dimetilformamida**

5 Se agregó N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,147 ml) a una suspensión en agitación del producto del paso (iii) (200 mg) en tolueno (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h y después el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color marrón, 240 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 8,58 (s, 2H); 7,27 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 4,05 (s, 2H); 3,98 (s, 2H); 3,32 (s, 4H); 3,14 (s, 6H); 3,02 (s, 6H); 2,32 (s, 3H); 2,30 (s, 3H)

10 LC-MS m/z 328 APCI+

**(v) (S)-5-Etiloxazolidin-2-ona**

15 Se agregó ácido 4-nitrobenzoico (0,348 g) a una solución en agitación de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-t-butilsalicilid-ene)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto(II) (0,628 g) en MTBE (10 ml). Se agregó uretano (3,09 g) y 2-etiloxirano (6,02 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a rt. Después la solución se agregó en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (2,77 g) en THF (50 ml) y se agitó durante 3 h y después se agregó NH<sub>3</sub>Cl sat. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 1 g.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 5,34 (s, 1H); 4,66 - 4,53 (m, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,25 (dd, 1H); 1,88 - 1,65 (m, 2H); 1,02 (t, 3H)

20 **(vi) (S,E)-N'-(5-(4-(Cianometil)bencil)-4-(5-etil-2-oxoxazolidin-3-il)-6-metilpirimidin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida**

25 Se agregaron acetato de paladio (II) (8,22 mg) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (42,4 mg) a dioxano (3 ml) y la solución se agitó a rt durante 10 min. Se agregaron el producto del paso (iv) (240 mg), (S)-5-etiloxazolidin-2-ona (169 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 mg) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y el producto crudo se purificó usando cromatografía, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 136 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 8,59 (s, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 4,49 - 4,37 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,96 (s, 2H); 3,17 (t, 2H); 3,12 (s, 3H); 3,01 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,54 - 1,42 (m, 2H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 407 APCI+

**(vii) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(2-hidroxibutilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acético**

30 Se agregó KOH aq 5 M (1 ml) a una solución en agitación del producto del paso (vi) (136 mg) en butan-1-ol (2 ml). La solución se calentó a 100 °C durante 15 h y después se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH (2 ml) y el pH se ajustó a ~7 usando ácido acético. La solución se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 55 mg.

35 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 7,06 (d, 2H); 6,93 (d, 2H); 5,94 (t, 1H); 5,70 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,41 - 3,29 (m, 2H); 3,18 - 3,06 (m, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,38 - 1,17 (m, 2H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 345 APCI+

**(viii) Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(2-hidroxibutilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

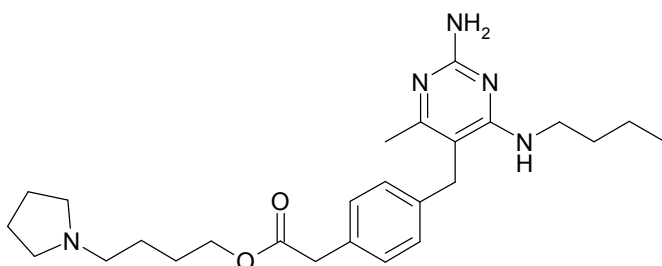
40 El compuesto del título se preparó usando el producto del paso (vii) y el método del ejemplo 74 paso (iii) para dar un sólido de color blanco, 20 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d-6: δ 7,65 - 7,61 (m, 1H); 7,60 - 7,55 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 4,78 - 4,72 (m, 1H); 3,90 (d, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,52 - 3,45 (m, 2H); 3,23 - 3,16 (m, 2H); 3,06 - 2,93 (m, 2H); 2,43 - 2,36 (m, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,71 - 1,60 (m, 4H); 1,35 - 1,14 (m, 5H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 454 multimodo+

45 **Ejemplo 82**

**Sal de sacarina de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**



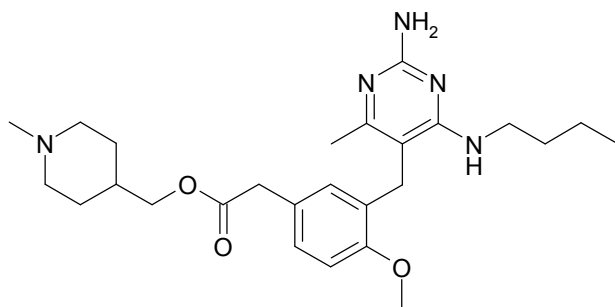
A una mezcla del producto del ejemplo 41 paso (vi) (240 mg) en DMF (10 ml), se le agregaron 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol (209 mg) y base de Hunig (0,4ml) seguido de HATU (278 mg), la mezcla se agitó durante 24 h y después se purificó por RPHPLC. El producto se disolvió en MeCN (5 ml) después se agregó sacarina (80 mg) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido, 195 mg.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\square$  7,66-7,56 (m, 4H); 7,16 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 6,84 (s, 1H); 6,34 (s, 2H); 4,03 (t, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,32-3,28 (m, 2H); 2,96-2,80 (m, 6H); 2,08 (s, 3H); 1,92 (s, 4H); 1,82 (s, 4H); 1,48-1,40 (m, 2H); 1,23-1,14 (m, 2H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 454 multimodo+

### 10 Ejemplo 83

#### 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo



##### (i) 2-(5-(Cianometil)-2-metoxibencil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agregó N,N-dimetilacetamida (200 ml) a Pd-118 (1,009 g) y clorhidrato de tetrabutilamonio (0,916 g), seguido de 2-(3-bromo-4-metoxifenil) acetonitrilo (7 g). Se agregaron 3-hidroxi-2-metilenbutirato de metilo (5,64 ml) y dicitohexilamina (9,25 ml), y la solución se calentó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite de color anaranjado, 5,01 g.

LC-MS m/z 276 APCI+

##### 20 (ii) 2-(3-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetónitrilo

Se agregó carbonato de guanidina (5 g) a una solución en agitación del producto del paso (i) (5,01 g) en MeOH (80 ml). La suspensión se calentó a 50 °C durante 15 h y después se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color anaranjado, 2,8 g.

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ :  $\square$  7,11 (dd, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,46 (s, 2H); 3,86 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,56 (s, 2H); 1,93 (s, 3H)

LC-MS m/z 285 APCI+

##### (iii) 2-(3-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetónitrilo

El producto del paso (ii) (2,8 g) se agregó a POCl<sub>3</sub> (25 ml) y se calentó a 90 °C durante 15 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con hielo/agua (20 ml) y la mezcla se ajustó a pH ~7 con bicarbonato de sodio. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color marrón, 2,88 g.

LC-MS m/z 303 APCI+



**(iv) Ácido 2-(3-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acético**

Se agregó butilamina (0,393 ml) a una suspensión en agitación del producto del paso (iii) (0,4 g) en butan-1-ol (3 ml) y se calentó en un microondas, a 150 °C durante 1 h. La reacción se repitió en una escala idéntica y se combinaron los dos lotes. Se agregó KOH 5 M (3 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). El pH se ajustó a ~7 usando HCl conc. Y el precipitado se recogió por filtración y después se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo, 0,7 g.

LC-MS m/z 359 APCI+

**(v) 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**

Se agregó HCl 4 M en dioxano (1 ml) a una suspensión en agitación del producto del paso (iv) (650 mg) en MeOH (2 ml). La suspensión se calentó a 60 °C durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color marrón, 630 mg.

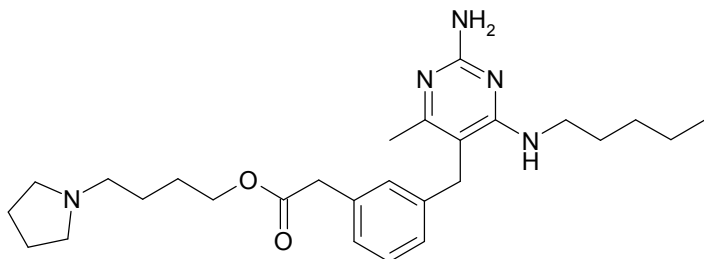
LC-MS m/z 373 APCI+

**(vi) 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

Se agregó HCl 4 M en dioxano (1,5 ml) a una mezcla del producto del paso (v) (300 mg) y (1-metilpiperidin-4-il) metanol (520 mg). La suspensión se calentó a 80 °C durante 24 h y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título como una goma, 10 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,05 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 5,98 (t, 1H); 5,69 (s, 2H); 3,84 - 3,79 (m, 5H); 3,60 (s, 2H); 3,47 (s, 2H); 3,28 - 3,19 (m, 2H); 2,76 - 2,71 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,82 - 1,72 (m, 2H); 1,57 - 1,35 (m, 5H); 1,26 - 1,04 (m, 4H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 470 multimodo+

**Ejemplo 84****Sal de sacarina de 2-(3-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**

25

**(i) 2-(3-(Cianometil)bencil)-3-oxobutanoato de metilo**

Una mezcla en agitación de 3-hidroxi-2-metilenbutanoato de metilo (11,37 ml), 2-(3-bromofenil) acetonitrilo (22 g), PdOAc<sub>2</sub> (3,15 g), bromuro de tetrabutilamonio (30,1 g) y NaHCO<sub>3</sub> (19,64 g) en THF (40 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se particionó entre éter y agua, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, 22 g.

30

LC-MS m/z 244 APCI-

**(ii) 2-(3-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 83 paso (ii) y el producto del paso (i) (22 g) para dar el compuesto del título como una goma, 16,2 g.

35

LC-MS m/z 255 APCI+

**(iii) 2-(3-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 83 paso (iii) y el producto del paso (ii) (3 g) para dar el compuesto del título como un sólido, 1,76 g.

LC-MS m/z 273 APCI+

**(iv) 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo**

El producto del paso (iii) (1 g) se combinó con butano-1-ol (25 ml) y se agregó pentan-1-amina (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 h. Los solventes se evaporaron y el producto se purificó usando cromatografía para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color anaranjado, 600 mg.

5 LC-MS m/z 324 APCI+

**(v) Ácido 2-(3-((2-hidroxi-4-metil-6-(pentilamino) pirimidin-5-il)metil)fenil)acético**

El producto del paso (iv) (600 mg) se disolvió en butano-1-ol (50 ml) y se agregó KOH aq 5 M (2 ml). La reacción se calentó en un microondas durante 8 h a 160 °C. Los solventes se evaporaron y el producto se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 252 mg.

10 <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: □7,20 - 7,12 (m, 1H); 7,03 (d, 2H); 6,92 (d, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,81 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,40 (s, 2H); 3,28 - 3,18 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,49 - 1,39 (m, 2H); 1,29 - 1,19 (m, 2H); 1,20 - 1,09 (m, 2H); 0,82 (t, 3H)

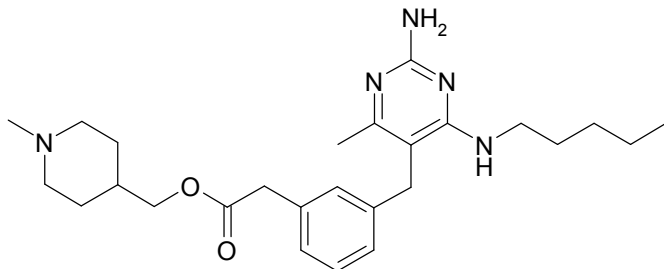
LC-MS m/z 343 APCI+

**(vi) Sal de sacarina de 2-(3-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**

15 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 82 y el producto del paso (v) (115 mg) y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol (96 mg) para dar un sólido de color blanco, 29 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: □7,66 - 7,53 (m, 1H); 7,26 - 7,19 (m, 4H); 7,11 - 7,06 (m, 1H); 7,05 - 6,99 (m, 1H); 4,07 - 3,98 (m, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,61 (d, 3H); 3,11 - 3,02 (m, 4H); 3,02 - 2,93 (m, 2H); 2,13 (d 4H); 1,88 (s, 4H); 1,66 - 1,54 (m, 4H); 1,52 - 1,41 (m, 2H); 1,30 - 1,19 (m, 2H); 1,19 - 1,07 (m, 2H); 0,82 (t, 3H)

20 LC-MS m/z 468 multimodo+

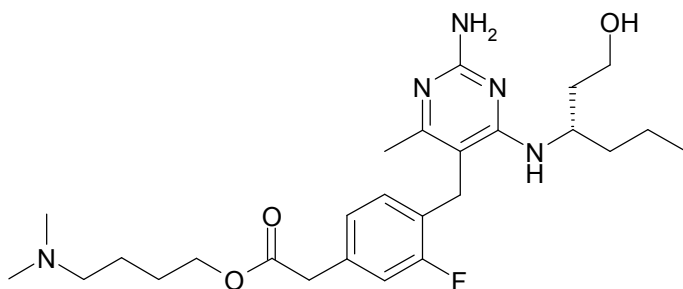
**Ejemplo 85****2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

25 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 82 y el producto del ejemplo 84 paso (v) (115 mg) y (1-metilpiperidin-4-il)metanol (87 mg) para dar un sólido, 19 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: □7,22 - 7,17 (m, 1H); 7,07 - 6,96 (m, 3H); 6,17 - 6,11 (m, 1H); 5,63 (s, 2H); 3,88 - 3,83 (m, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,27 - 3,21 (m, 2H); 2,74 - 2,67 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 1,81 - 1,73 (m, 2H); 1,57 - 1,40 (m, 5H); 1,27 - 1,11 (m, 6H); 0,82 (t, 3H)

LC-MS m/z 454 multimodo+

**30 Ejemplo 86****Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**



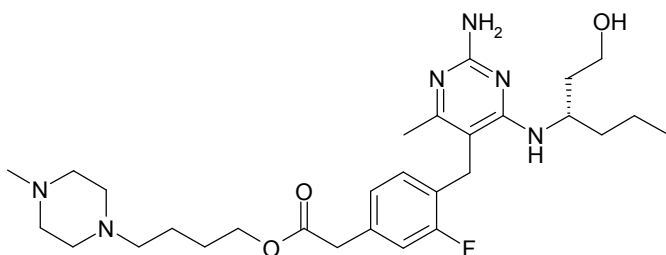
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 74 y 4-(dimetilamino)butan-1-ol para dar un sólido de color blanco, 9 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: □7,67 - 7,54 (m, 5H); 7,10 (dd, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,82 (dd, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,15 (s, 2H); 4,44 - 4,33 (m, 1H); 4,32 - 4,22 (m, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,46 - 3,38 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 1,99 (s, 3H); 1,66 - 1,34 (m, 10H); 1,21 - 1,10 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

LC-MS m/z 490 multimodo+

### Ejemplo 87

Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo



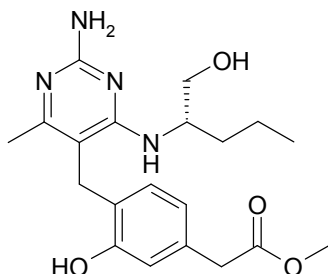
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 74 y 4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ol para dar una espuma, 63 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: □7,65 - 7,55 (m, 4H); 7,11 (dd, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,77 - 6,62 (m, 2H); 4,42 - 4,27 (m, 2H); 4,03 (t, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,53 - 3,36 (m, 2H); 2,65 - 2,54 (m, 2H); 2,40 - 2,29 (m, 11H); 2,05 (s, 3H); 1,65 - 1,50 (m, 4H); 1,50 - 1,35 (m, 4H); 1,22 - 1,07 (m, 2H); 0,80 (t, 3H)

LC-MS m/z 545 multimodo+

### Ejemplo 88

(S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo



(i) **Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acético**

Al producto del ejemplo 30 paso (v) (250 mg) en DMF (20 ml), se le agregó tiometóxido de sodio (180 mg) y se agitó a 100 °C durante 16 h. Se evaporaron los solventes, y el producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora, 120 mg.

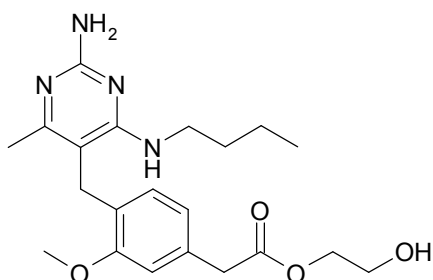
LC/MS m/z 375 APCI+

**(ii) (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo**

5 Se disolvió el producto del paso (i) (120 mg) en MeOH (10 ml) y se agregó TMS-Cl (0,205 ml) y se agitó a rt durante toda la noche. El producto crudo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 35mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$ 6,74 - 6,70 (m, 2H); 6,56 (dd, 1H); 5,62 - 5,54 (m, 3H); 4,11 - 4,01 (m, 1H); 3,59 - 3,53 (m, 5H); 3,52 - 3,48 (m, 2H); 3,40 - 3,32 (m, 1H); 3,30 - 3,17 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,55 - 1,45 (m, 1H); 1,33 - 1,21 (m, 2H); 1,15 - 0,99 (m, 2H); 0,76 (t, 3H).

LC-MS m/z 389 multimodo+

**10 Ejemplo 89****2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-hidroxietilo****(i) 4-((2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo**

15 Se agregó en porciones el producto del ejemplo 21 paso (ii) (7 g) en el transcurso de 5 min a POCl<sub>5</sub> (32 ml) y se calentó 100 °C durante 20 h y después se dejó enfriar. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó, con cuidado, con agua helada (100 ml), se ajustó a pH ~7 usando NaHCO<sub>3</sub> y después se calentó a 50 °C durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color crema, 3 g.

LC/MS m/z 322 APCI+

**20 (ii) 4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo**

Una mezcla en agitación del producto del paso (i) (8 g) y butilamina (7,40 ml) en dioxano (100 ml) se calentó a 90 °C durante 72 h. Se agregó más butilamina (7,40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 70 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía (5% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido de color habano, 4,5 g.

25  $^1\text{H NMR}$  DMSO d-6:  $\delta$  7,51 - 7,45 (m, 2H); 7,39 - 7,22 (m, 1H); 6,89 (d, 1H); 6,87 - 6,70 (m, 2H); 3,91 (d, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,73 (s, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,51 - 1,38 (m, 2H); 1,27 - 1,13 (m, 2H); 0,84 (t, 3H).

LC/MS m/z 359 APCI+

**(iii) (4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)metanol**

30 Se agregó en porciones una solución de DIBAL-H (80 ml, 1 M en hexanos) en el transcurso de 20 min a una solución en agitación del producto del paso (ii) (3,8 g) en THF (25 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta rt, se agitó durante 2 h y después se enfrió a 0 °C. Se agregó isopropanol (2 ml), se agitó durante 10 min y después se agregó a una solución saturada de sulfato de sodio (50 ml). La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y después se agitó durante 1 h. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se filtraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (10 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color crema, 2,2 g.

LC/MS m/z 331 APCI+

**(iv) N4-Butil-5-(4-(clorometil)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidina-2,4-diamina**

40 El producto del paso (iii) (2,2 g) en DCM (100 ml) se enfrió a 0 °C y se le agregó gota a gota SOCl<sub>2</sub> (0,486 ml). La reacción se dejó calentar a rt durante 1 h, se vertió con precaución en NaHCO<sub>3</sub> sat. y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo, 2,260 g.

LC/MS m/z 349 APCI+

**(v) 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetonitrilo**

Se agregó KCN (0,844 g) a una solución en agitación del producto del paso (iv) (2,78 g) en DMF (10 ml) y DMSO (10 ml). La mezcla se agitó a rt durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó y el solvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 2,2 g.

LC/MS m/z 340 APCI+

**(vi) Ácido 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético**

Se disolvió el producto del paso (v) (2,1 g) en butan-1-ol (20 ml) y se agregó KOH aq 5 M (3,71 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se dejó enfriar y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a ~7 usando HCl conc. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se suspendió después en MeCN (10 ml) durante 10 min. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío durante toda la noche para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco, 2,60 g.

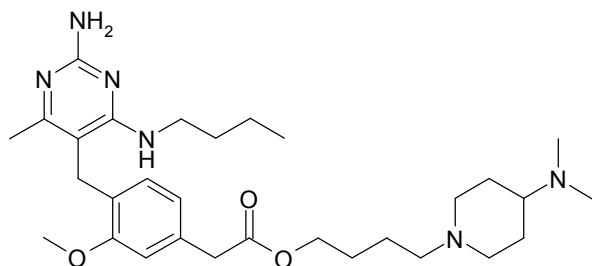
LC/MS m/z 359 APCI+

**(vii) 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-hidroxietilo**

Se combinaron el producto del paso (vi) (100 mg), etano-1,2-diol (0,031 ml) y base de Hunig (0,146 ml) en DMF (5 ml) y se agregó HATU (106 mg) y se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido, 6 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO d-6: δ 6,91 (s, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,02 - 5,92 (m, 1H); 5,69 - 5,57 (m, 2H); 4,80 (t, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,62 (s, 1H); 3,59 - 3,54 (m, 3H); 3,26 - 3,18 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,50 - 1,33 (m, 2H); 1,28 - 1,09 (m, 4H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 403 multimodo+

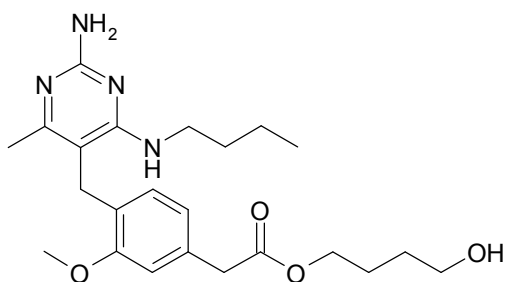
**Ejemplo 90****Sal de sacarina de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butilo**

El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 89 paso (vii), usando el producto del ejemplo 89 paso (vi) (150 mg) y 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butan-1-ol (168 mg). Se preparó la sal de sacarina para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 43 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO d-6: δ 7,66 - 7,54 (m, 5H); 6,90 (s, 1H); 6,75 - 6,66 (m, 2H); 6,64 - 6,49 (m, 1H); 6,28 - 6,13 (m, 2H); 4,03 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,31 - 3,23 (m, 2H); 2,96 - 2,87 (m, 2H); 2,44 (s, 5H); 2,35 - 2,26 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,99 - 1,85 (m, 2H); 1,85 - 1,77 (m, 2H); 1,60 - 1,51 (m, 2H); 1,49 - 1,37 (m, 6H); 1,27 - 1,13 (m, 3H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 541 multimodo+

**Ejemplo 91****Sal de sacarina de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-hidroxibutilo**



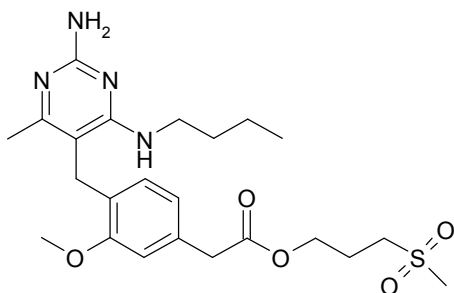
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 89 paso (vii) y el producto del ejemplo 89 paso (vi) (150 mg) y butano-1,4-diol (75 mg). Se formó la sal de sacarina con un equivalente de sacarina en MeCN, para dar el compuesto del título, 30 mg.

- 5  $^1\text{H NMR DMSO } d_6$ :  $\delta$  11,93 - 11,81 (m, 1H); 7,87 (t, 1H); 7,68 - 7,54 (m, 5H); 7,43 - 7,28 (m, 2H); 6,93 (s, 1H); 6,74 (s, 2H); 4,44 - 4,38 (m, 1H); 4,07 - 3,98 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,69 - 3,58 (m, 4H); 3,41 - 3,35 (m, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,64 - 1,53 (m, 2H); 1,52 - 1,38 (m, 4H); 1,26 - 1,14 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 431 multimodo+

### Ejemplo 92

- 10 **2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 3-(metilsulfonil)propilo**



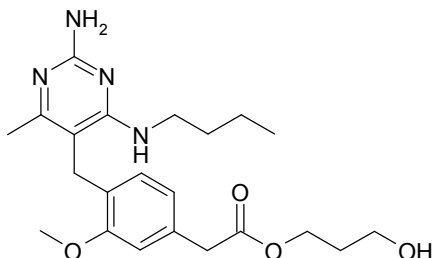
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 89 paso (vii), usando el producto del ejemplo 89 paso (vi) (150 mg) y 3-(metilsulfonil)propan-1-ol (116 mg), para dar el compuesto del título como una goma, 6,3 mg.

- 15  $^1\text{H NMR DMSO } d_6$ :  $\delta$  6,90 (d, 1H); 6,72 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,02 - 5,95 (m, 1H); 5,66 - 5,61 (m, 2H); 4,15 - 4,08 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,26 - 3,19 (m, 2H); 3,17 - 3,09 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 2,05 - 1,97 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,46 - 1,34 (m, 2H); 1,26 - 1,14 (m, 2H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 479 multimodo+

### Ejemplo 93

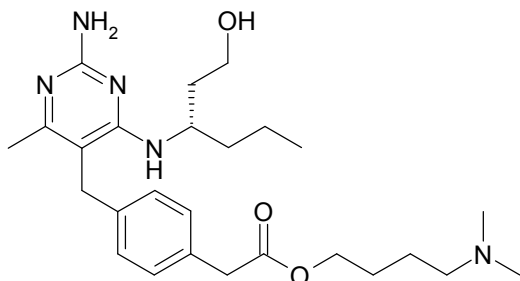
- 20 **Sal de sacarina de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 3-hidroxipropilo**



El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 89 paso (vii) y el producto del ejemplo 89 paso (vi) (150 mg) y propano-1,3-diol (63 mg). Se formó la sal de sacarina con un equivalente de sacarina en MeCN, para dar el compuesto del título, 30,6 mg.

- 25  $^1\text{H NMR DMSO } d_6$ :  $\delta$  11,84 (s, 1H); 7,93 - 7,85 (m, 1H); 7,67 - 7,61 (m, 1H); 7,60 - 7,53 (m, 4H); 7,39 - 7,32 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,74 (s, 2H); 4,53 - 4,46 (m, 1H); 4,10 - 4,03 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,47 - 3,35 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,77 - 1,65 (m, 2H); 1,52 - 1,40 (m, 2H); 1,24 - 1,13 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 417 multimodo+

**Ejemplo 94****Sal de bis sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**

5

**(i) Ácido (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acético**

El producto del ejemplo 81 paso (iii) (0,4 g) y (S)-3-aminohehexan-1-ol (0,5 g) en butan-1-ol (3 ml) se selló en un tubo de microondas. La reacción se realizó en el microondas CEM, a 160 °C y 100 W durante 1,5 h. Se agregó KOH aq 5 M (1 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo, 174 mg.

10

LC/MS m/z 373 APCI+

**(ii) Sal de bis sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**

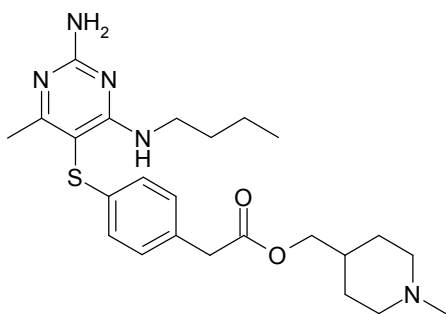
Se agregó HATU (0,193g) a una solución en agitación del producto del paso (i) (0,172 g), 4-(dimetilamino)butan-1-ol (0,216 g) y base de Hunig (0,25 ml) en DMF (6ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 3 h y después se purificó por RPHPLC para dar una goma, 130 mg. La goma se disolvió en MeCN (4 ml) y se agregó sacarina (100 mg) y se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido, 230 mg.

15

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O: δ 7,68-7,58 (m, 8H); 7,19 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 4,37-4,30 (m, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,90-3,80 (m, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,37-3,29 (m, 2H); 3,06-3,02 (m, 2H); 2,76 (s, 6H); 2,20 (s, 3H); 1,66-1,58 (m, 6H); 1,46-1,40 (m, 2H); 1,09-1,04 (m, 2H); 0,77 (t, 3H)

20

LC-MS m/z 472 multimodo+

**Ejemplo 95****Sal de sacarina de 2-(4-(2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

25

**(i) 2-Amino-5-(4-(hidroximetil)feniltio)-6-metilpirimidin-4-ol**

Una mezcla en agitación de (4-mercaptofenil)metanol (6,72 g), 2-amino-5-bromo-6-metilpirimidin-4-ol (10,76 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,29 g) en etilenglicol (120 ml) se calentó al 155 °C durante 9 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (500 ml) y se neutralizó con HCl conc. El precipitado se filtró, se lavó con agua después con 50 % de EtOH/éter y se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 6,7 g.

30

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,07 (brs, 1H); 7,18 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 6,87 (brs, 2H); 5,09 (s, 1H); 4,41 (s, 2H); 2,24 (s, 3H)

LC/MS m/z 264 APCI+

**(ii) 2-Amino-5-(4-(clorometil)feniltio)-6-metilpirimidin-4-ol**

Se agregó  $\text{SOCl}_2$  (20 ml) lentamente a una mezcla en agitación del producto del paso (i) (6,7 g) en DCM (50 ml) y se agitó a rt durante 24 h. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, 8,7 g.

LC/MS m/z 282 APCI+

5 **(iii) 2-(4-(2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-iltio) fenil)acetonitrilo**

Una mezcla del producto del paso (ii) (8,7 g) y KCN (8,28 g) en DMF (20 ml) y DMSO (20 ml) se agitó a rt durante 2 h y después a 50 °C durante 2 h. Se agregó agua (150 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se agregó a MeOH (150 ml), se calentó a reflujo durante 5 min se filtró en caliente y se dejó enfriar a rt. El precipitado se filtró y se secó en alto vacío a 45 °C, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color marrón, 2,3 g.

10 LC/MS m/z 273 APCI+

**(iv) 2-(4-(2-Amino-4-cloro-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetonitrilo**

15 Una mezcla del producto del paso (iii) (2,3 g) y  $\text{POCl}_3$  (25 ml) se calentó reflujo durante 8 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se agregó hielo/agua al residuo. La mezcla se agitó a rt durante 15 min, después se neutralizó con solución aq de NaOH 2 M y se calentó a 40 °C durante 2 h y después se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron, se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (2% de MeOH/DCM), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 530 mg.

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,22 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 5,36 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,50 (s, 3H)

LC/MS m/z 291 APCI+

20 **(v) 2-(4-(2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio) fenil)acetonitrilo**

Una mezcla del producto del paso (iv) (525 mg) y butilamina (3 ml) en BuOH (14 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc/agua. Las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma, 610 mg.

LC/MS m/z 328 APCI+

25 **(vi) Ácido 2-(4-(2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio) fenil)acético**

Una mezcla del producto del paso (v) (610 mg) y KOH aq 5 M (2 ml) en EtOH (8 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo como un sólido, 392 mg.

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  7,09 (d, 2H); 6,87 (d, 2H); 6,54 (t, 1H); 6,30 (s, 2H); 3,29-3,24 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,45-1,38 (m, 2H); 1,23-1,13 (m, 2H); 0,82 (t, 3H)

30 LC/MS m/z 347 APCI+

**(vii) Sal de sacarina de 2-(4-(2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

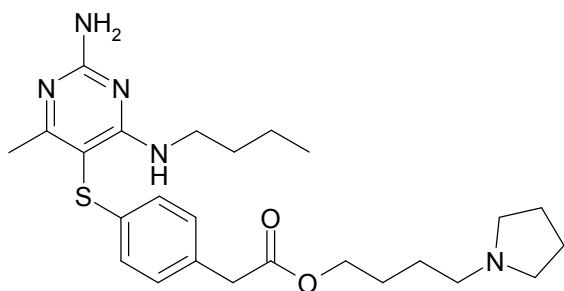
35 Se agregó HATU (0,209 g) a una solución en agitación del producto del paso (vi) (0,19 g), (1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,142 g) y base de Hunig (0,3 ml) en DMF (6 ml) a rt. La mezcla se agitó durante 24 h y después se purificó por RPHPLC, para dar una goma (130 mg). La goma se disolvió en MeCN (5 ml), se agregó sacarina (52 mg) y la solución se evaporó a presión reducida, se trituró con éter y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido, 173 mg.

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  7,65-7,56 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 6,98 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,43 (s, 2H); 3,93 (d, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,31-3,23 (m, 2H); 2,91-2,81 (brm, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,85-1,75 (m, 3H); 1,45-1,33 (m, 4H); 1,20-1,11 (m, 2H); 0,81 (t, 3H)

40 LC-MS m/z 458 multimodo+

**Ejemplo 96****Sal de sacarina de 2-(4-(2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo**





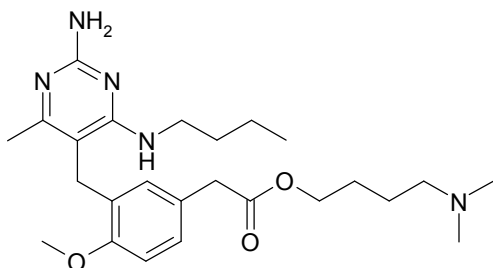
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 95, usando el producto del paso (vi) (180 mg) y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol (149 mg), para dar un sólido, 189 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,65-7,55 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 6,97 (d, 2H); 6,66 (s, 1H); 6,41 (s, 2H); 4,04 (t, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,08 (brm, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,91 (s, 4H); 1,65-1,58 (m, 4H); 1,44-1,37 (m, 2H); 1,20-1,07 (m, 2H); 0,81 (t, 3H)

LC-MS m/z 472 multimodo+

### Ejemplo 97

10 **Sal de sacarina de 2-(3-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**



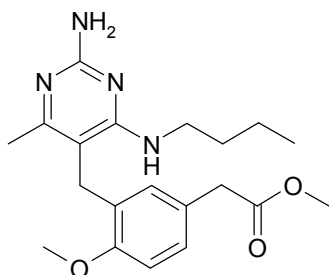
15 Se agregó HATU (382 mg) a una solución en agitación del producto del ejemplo 83 paso (iv) (300 mg), 4-(dimetilamino)-1-butanol (196 mg) y trietilamina (0,233 ml) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después se diluyó con MeCN (2 ml) y se purificó por RPHPLC. El producto purificado se disolvió en MeCN (1 ml), se agregó sacarina (14,84 mg) y la solución se agitó durante 10 min. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 31 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,66 - 7,55 (m, 7H); 7,10 (dd, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,72 (d 1H); 4,00 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,53 (s, 2H); 3,42 - 3,33 (m, 2H); 3,02 - 2,93 (m, 2H); 2,71 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 1,68 - 1,51 (m, 4H); 1,47 (q, 2H); 1,27 - 1,15 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)

20 LC-MS m/z 458 multimodo+

### Ejemplo 98

**2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo**



25 Se agregó en porciones una solución de tribromuro de boro (13,95 ml, 1 M en DCM) en el transcurso de 30 min a una suspensión en agitación del producto del ejemplo 83 paso (iv) (1 g) en DCM (15 ml) a 0 °C. La suspensión se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 5 h. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y después se agregaron MeOH (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

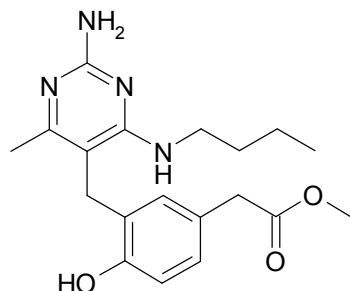
purificó por cromatografía instantánea en sílice (5% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (producto menor) como un sólido de color blanco, 51 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO- $d_6$ :  $\delta$  9,81 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 6,99 (s, 2H); 6,92 (dd, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 3,63 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 3,38 - 3,33 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 1,53 - 1,41 (m, 2H); 1,28 - 1,16 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)

5 LC-MS m/z 373 multimodo+

### Ejemplo 99

#### 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo



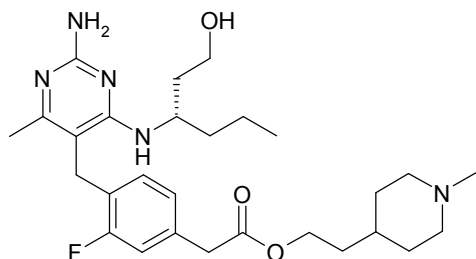
10 Se agregó en porciones una solución de tribromuro de boro (2,51 ml, 1 M en DCM) en el transcurso de 30 min a una suspensión en agitación del producto del ejemplo 83 paso (iv) (300 mg) en DCM (5 ml) a 0 °C. La suspensión se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 3 h. Se agregó otra porción de tribromuro de boro (1,674 ml, 1 M en DCM) y la mezcla se agitó a rt por otras 2 h. Se agregaron MeOH (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó por RPHPLC, para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, 27 mg.

15  $^1\text{H NMR}$  DMSO- $d_6$ :  $\delta$  9,65 (s, 1H); 6,87 (dd, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,05 (t, 1H); 5,61 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,43 (s, 2H); 3,26 - 3,20 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,43 (q, 2H); 1,21 (sextete, 2H); 0,84 (t, 3H)

LC-MS m/z 359 multimodo+

### Ejemplo 100

20 **Sal de sacarina de (S)-2-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo**



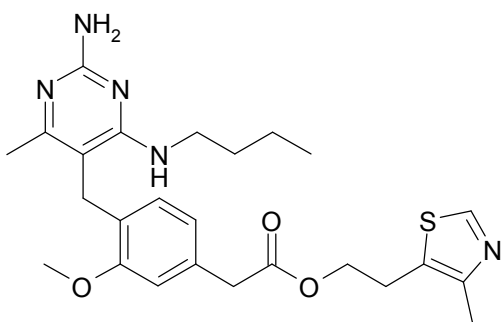
25 Se agregó HATU (175 mg) a una solución en agitación del producto del ejemplo 74 paso (ii) (150 mg), 2-(1-metilpiperidin-4-il) etanol (110 mg) y trietilamina (0,107 ml) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h y después se diluyó con MeCN (3 ml). La solución se purificó por RPHPLC, la goma resultante se disolvió en MeCN (0,5 ml), se agregó sacarina (11,72 mg) y se evaporó el solvente. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido, 22 mg.

$^1\text{H NMR}$  DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,67 - 7,55 (m, 5H); 7,12 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 6,92 - 6,82 (m, 3H); 4,41 - 4,29 (m, 2H); 4,11 - 4,04 (m, 2H); 3,81 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,42 - 3,37 (m, 2H); 2,80 - 2,69 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,84 - 1,75 (m, 2H); 1,67 - 1,49 (m, 6H); 1,48 - 1,38 (m, 2H); 1,37 - 1,06 (m, 6H); 0,81 (t, 3H)

30 LC-MS m/z 516 multimodo+

### Ejemplo 101

#### 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-(4-metiliazol-5-il)etilo



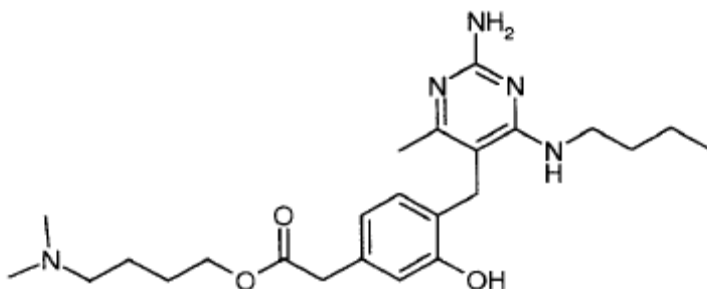
El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 89 paso (vii), usando el producto del ejemplo 89 paso (vi) (150 mg) y 2-(4-metiltiazol-5-il)etanol (60 mg) para dar el compuesto del título como una goma, 10 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,80 (s, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,69 - 6,58 (m, 2H); 5,98 (t, 1H); 5,64 (s, 2H); 4,18 (t, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,59 (d, 4H); 3,27 - 3,16 (m, 2H); 3,07 (t, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,99 (d, 3H); 1,44 - 1,34 (m, 2H); 1,28 - 1,11 (m, 2H); 0,83 (t, 3H)

LC-MS m/z 484 multimodo+

### Ejemplo 102

**2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**



10

El compuesto del título se preparó usando el producto del ejemplo 79 paso (i) (80 mg) y 4-(dimetilamino)butan-1-ol usando el método de acoplamiento general del ejemplo 74 paso (iii). El producto se purificó mediante RPHPLC para dar el producto, 25 mg.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 6,73 - 6,64 (m, 2H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 4H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 4H), 1,26 - 1,14 (m, 3H), 0,83 (t, 3H)

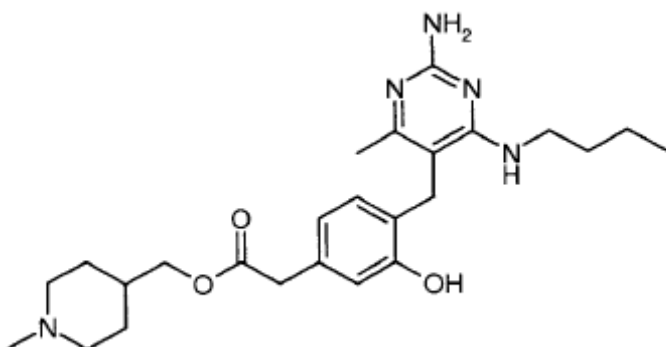
15

LC-MS m/z 444 APCI +

### Ejemplo 103

**Sal de bis trifluoroacetato de 2-(4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

20



El compuesto del título se preparó usando el producto del ejemplo 79 paso (i) (90 mg) y (1-metilpiperidin-4-il)metanol usando el método de acoplamiento general del ejemplo 74 paso (iii). El producto se purificó mediante RPHPLC para dar el producto, 15,4 mg.

- 5  $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  12,32 – 12,11 (m, 1H), 10,04 – 9,86 (m, 1H), 9,40 – 9,18 (m, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 6,80 – 6,69 (m, 2H), 6,65 – 6,54 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,63(s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,45 – 3,29 (m, 4H), 2,97 – 2,79 (m, 3H), 2,79 – 2,70 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,52 – 1,29 (m, 4H), 1,27 – 1,14 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)

LC-MS m/z 456 APCI +

#### Ensayo biológico

- 10 Ensayo de TLR7 humana

Se expresó establemente TLR7 recombinante humana en una línea celular HEK293 que ya expresaba establemente el plásmido indicador pNiFty2-SEAP; la integración del gen indicador se mantuvo por selección con el antibiótico zeocina. Se clonó la secuencia variante más común de TLR7 humana (representada por la secuencia EMBL AF240467) en el vector de expresión de las células de mamíferos pUNO y se transfectó en esta línea celular indicadora. Se seleccionaron los transfectantes con expresión estable utilizando el antibiótico blasticidina. En esta línea celular indicadora, la expresión de la fosfatasa alcalina secretada (SEAP) es controlada por un promotor compuesto NFkB/ELAM-1 que comprende cinco sitios NFkB combinado con el promotor proximal ELAM-1. La señalización de TLR produce la translocación de NFkB y la activación del promotor da como resultado la expresión del gen de SEAP. Se evaluó la activación específica de TLR7 mediante determinación del nivel de SEAP producida luego de la incubación durante toda la noche de las células a 37 °C con el compuesto estándar en presencia de 0,1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La inducción dependiente de la concentración de la producción de SEAP por los compuestos, se expresó como la concentración de compuesto que producía la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para ese compuesto (pCE50). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1 a continuación

Tabla 1

Compuesto del <u>Ej. N°</u>	<u>pCE50</u>	Compuesto del <u>Ej. N°</u>	<u>pCE50</u>
1	6,3	2	6,0
3	6,2	4	6,4
5	6,2	6	5,9
7	5,6	8	5,6
9	5,4	10	5,8
11	6,0	12	5,8
13	5,6	14	5,9
15	6,4	16	5,8
17	6,0	18	5,8

ES 2 401 401 T3

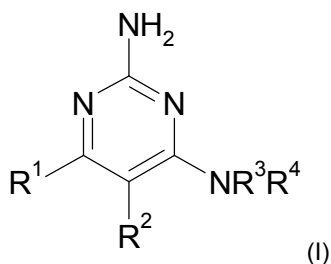
Compuesto del <u>Ei. N°</u>	<u>pCE50</u>	Compuesto del <u>Ei. N°</u>	<u>pCE50</u>
19	5,6	20	5,7
21	7,8	22	6,2
23	6,0	24	6,0
25	6,1	26	6,1
27	5,7	28	5,9
29	6,1	30	7,5
31	8,2	32	7,3
33	7,3	34	6,4
35	6,6	36	6,6
37	6,9	38	6,9
39	7,0	40	6,9
41	6,0	42	6,2
43	6,1	44	6,2
45	7,3	46	7,6
47	6,3	48	8,7
49	6,7	50	6,8
51	6,1	52	6,2
53	7,4	54	7,1
55	6,9	56	6,6
57	6,9	58	6,9
59	6,9	60	6,7
61	6,9	62	6,7
63	6,8	64	5,6
65	6,5	66	6,8
67	6,1	68	6,2
69	6,9	70	5,9
71	7,7	72	7,8
73	8,3	74	7,4
75	8,2	76	6,2
77	7,2	78	7,3
79	6,9	80	7,7
81	6,0	82	7,0
83	7,7	84	6,5

ES 2 401 401 T3

Compuesto del <u>Ei. N°</u>	<u>pCE50</u>	Compuesto del <u>Ei. N°</u>	<u>pCE50</u>
85	6,3	86	6,7
87	7,6	88	7,0
89	7,3	90	7,6
91	7,7	92	7,7
93	7,7	94	6,9
95	7,2	96	7,3
97	7,5	98	7,3
99	7,1	100	7,5
101	7,4	102	7,0
103	6,9		

REIVINDICACIONES

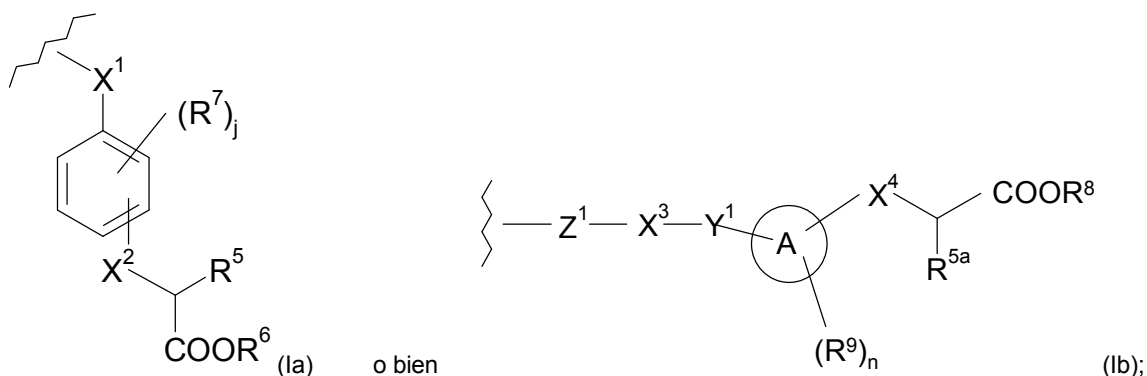
1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

5 R<sup>1</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio;

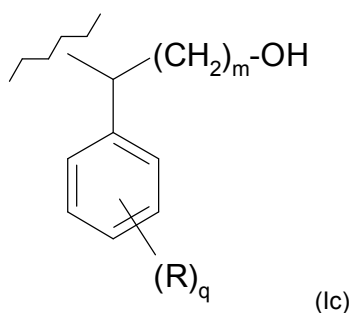
R<sup>2</sup> representa o bien



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> representa,

- 10 (i) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquenoilo o C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquiniilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio y C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, o
- (ii) un grupo



15 en el cual m es 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2 y cada R representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, metilo, ciano, trifluorometilo, S(O)<sub>h</sub>-metilo o metoxi;

X<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH o CH<sub>2</sub>;

X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> cada uno representa independientemente un enlace o un átomo de oxígeno o azufre;

R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

$R^6$  representa un grupo  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo,  $C_1$ - $C_3$  alcoxi, metilsulfonilo, metiltiazolilo y  $NR^{10}R^{11}$ , o  $R^6$  representa un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido con  $C_1$ - $C_6$  alquilo;

j es 1 ó 2;

5 cada  $R^7$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo hidroxilo, metilo, ciano, halometoxi o metoxi;

$Z^1$  representa un grupo  $C_2$ - $C_6$  alquileo o  $C_3$ - $C_8$  cicloalquileo;

$X^3$  representa  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $CONR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$ ,  $SO_2NR^{12}$ ,  $>N-SO_2R^{12}$ ,  $NR^{12}SO_2$ ,  $NR^{12}CONR^{13}$  o  $NR^{13}CONR^{12}$ ,  $S(O)_p$  o O;

10 p es 0, 1 ó 2;

$Y^1$  representa un enlace simple o  $C_1$ - $C_6$  alquileo;

A representa un grupo  $C_6$ - $C_{10}$  arilo monocíclico o bicíclico o un grupo  $C_5$ - $C_{12}$  heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo;

15  $R^8$  representa un grupo  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo,  $NR^{10}R^{11}$  y  $C_1$ - $C_3$  alcoxi;

n es 0, 1 ó 2;

cada  $R^9$  representa independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, tiol,  $C_1$ - $C_3$  alquilo,  $C_1$ - $C_3$  hidroxialquilo,  $C_1$ - $C_3$  haloalquilo,  $C_1$ - $C_3$  alcoxi,  $C_1$ - $C_3$  haloalcoxi,  $C_1$ - $C_3$  alquiltio,  $C_1$ - $C_3$  alquilsulfonilo o  $C_1$ - $C_3$  alquilsulfonilo;

20  $R^{10}$  y  $R^{11}$  cada uno representa independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 integrantes que puede contener opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno,  $S(O)_v$  o  $NR^{36}$ , pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con  $C_1$ - $C_6$  alquilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con  $C_1$ - $C_6$  alcoxi) o di- $C_1$ - $C_6$  alquilamino;

25  $R^{12}$  representa un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo al menos un grupo O,  $S(O)_t$ , N o  $NR^{14}$ , un grupo  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $NR^{15}R^{16}$  y  $R^{17}$ , o

$R^{12}$  es un  $C_1$ - $C_6$  alquileo que puede estar unido a un átomo de carbono dentro de un grupo  $Z^1$   $C_2$ - $C_6$  alquileo de modo de formar un anillo saturado de 4 a 7 integrantes que contiene nitrógeno;

30  $R^{14}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{35}$  cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno,  $CO_2R^{18}$ ,  $S(O)_wR^{18}$ ,  $COR^{19}$ , o un grupo  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alqueno,  $C_2$ - $C_6$  alquino o  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $OR^{20}$  y  $NR^{20}R^{21}$ ;

35  $R^{15}$  y  $R^{16}$  cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo al menos un grupo O,  $S(O)_z$  o  $NR^{22}$ ,  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo, pudiendo los dos últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $OC(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$ , o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo al menos un grupo O,  $S(O)_b$  o  $NR^{25}$ , o

40  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, pudiendo el anillo heterocíclico estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_dR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $OC(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1$ - $C_6$  haloalquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$  alquilo, arilo y heteroarilo, pudiendo los cuatro últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano,  $S(O)_eR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  y  $NR^{30}R^{31}$ ;

45  $R^{17}$  representa halógeno, ciano,  $C_1$ - $C_3$  haloalcoxi,  $CO_2R^{32}$ ,  $S(O)_gR^{32}$ ,  $OR^{32}$ ,  $SO_2NR^{32}R^{34}$ ,  $CONR^{32}R^{34}$ ,  $NR^{32}SO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}CO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}COR^{34}$  o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 integrantes que comprende en el anillo un grupo  $NR^{35}$ ;

50 a, b, d, f, g, h, t, v, w y z cada uno representa independientemente 0, 1 ó 2;



R<sup>18</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>29</sup> y R<sup>33</sup> cada uno representa independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

R<sup>13</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; y

R<sup>36</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>4</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio y C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ia).
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde X<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>, X<sup>2</sup> representa un enlace y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde j es 1 y R<sup>7</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, flúor o metoxi.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula (Ib).
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde Z<sup>1</sup> representa C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquileno.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde X<sup>3</sup> representa NR<sup>12</sup>, >N-COR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>CO o >N-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde Y<sup>1</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde A representa un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo monocíclico o bicíclico seleccionado de fenilo.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde R<sup>8</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es,
- 2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 35 (S)-1-(2-((3-(2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)(3-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 40 2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 45 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

- 4-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)(3-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-4-oxobutanoato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-4-(dimetilamino)butanamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)metilsulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(3-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((4-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)butilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 (S)-2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 2-(4-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(3-(2-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)-2-oxoetil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propilamino)metil)fenoxi)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 30 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-2-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-morfolinoetilo,
- 35 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)acetato de metilo,
- 40 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-fluorofenil)acetato de metilo,

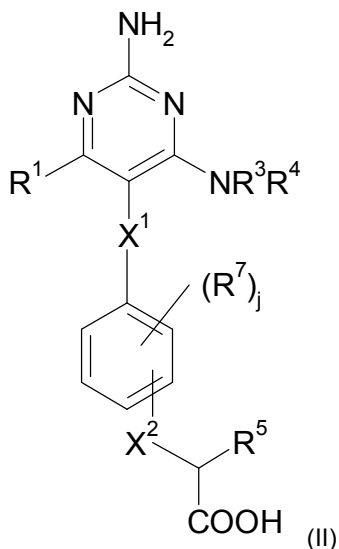
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 5 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiheptan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-1-metilpiperidin-4-carboxamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)propil)-2-(metiltio)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(2-hidroxiutilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo,
- 15 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 3-morfolinopropilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 1-metilpiperidin-4-ilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 20 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo,
- (4-[[2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il]metil]fenil)acetato de 4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-morfolinobutilo,
- 25 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de piperidin-4-ilmetilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- 30 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de (1-metilpiperidin-
- 35 4-il)metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo,
- (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxiptentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,

- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo,  
 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,  
 5 (S)-2-(3-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo,  
 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(2-hidroxibutilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,  
 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,  
 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,  
 10 2-(3-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,  
 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,  
 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo,
- 15 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de metilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-hidroxietilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)butilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 4-hidroxibutilo,
- 20 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 3-(metilsulfonil)propilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 3-hidroxi propilo,  
 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,  
 2-(4-(2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,  
 2-(4-(2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-iltio)fenil)acetato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo,
- 25 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,  
 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-metoxifenil)acetato de metilo,  
 2-(3-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo,  
 (S)-2-(4-((2-Amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-fluorofenil)acetato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo,
- 30 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de 2-(4-metiltiazol-5-il)etilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,  
 2-(4-((2-Amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-hidroxifenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo,
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal farmacéuticamente aceptable de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo.
- 40 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la sal del ácido bis bencenosulfónico de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la sal de monosacarina de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo.

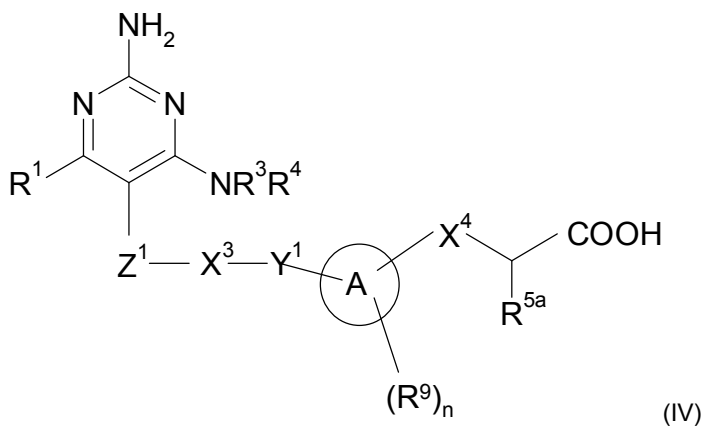
20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se definen en la reivindicación 1 que comprende,

- 5 (a) cuando  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ia), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde  $j$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son los definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III),  $R^6$ -OH, donde  $R^6$  es el definido en la reivindicación 1; o

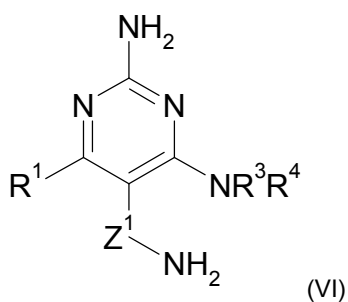
- (b) cuando  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



10

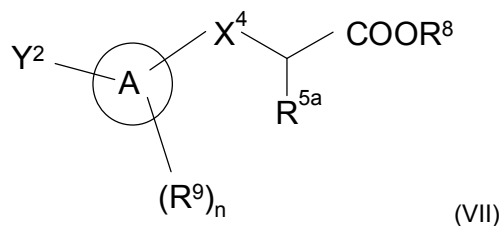
donde  $n$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $Y^1$ ,  $Z^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$  y  $R^9$  son los definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V),  $R^8$ -OH, donde  $R^8$  es el definido en la reivindicación 1; o

- (c) donde  $R^2$  representa un grupo de fórmula (Ib) en la cual  $X^3$  representa NH y  $Y^1$  representa  $C_1$ - $C_6$  alquileo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



15

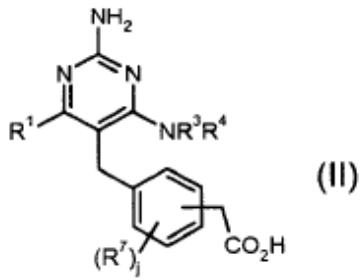
donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $Z^1$  son los definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VII)



donde  $Y^2$  representa  $-(C_1-C_5 \text{ alquilo})_j-CHO$ ,  $j$  es 0 ó 1, y  $A$ ,  $n$ ,  $X^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son los definidos en la reivindicación 1; y opcionalmente, después de (a), (b) o (c), llevar a cabo uno o más de los procedimientos siguientes:

- 5
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
  - quitar todo los grupos protectores
  - formar una sal farmacéuticamente aceptable.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10
22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que es un aerosol de heptafluoroalcanos adecuado para la administración mediante inhalación oral o nasal.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que es una formulación en polvo seco adecuada para la administración mediante inhalación oral o nasal.
- 15
24. Un inhalador de polvo seco que contiene un compuesto de fórmula (I), como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición de acuerdo con la reivindicación 23.
25. Un compuesto de fórmula (I) como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en terapia.
- 20
26. Un compuesto de fórmula (I), como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas o dermatosis.
- 25
27. El uso de un compuesto de fórmula (I), como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en la fabricación de un medicamento para tratar: asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas o dermatosis.
28. El uso de un compuesto de fórmula (I) como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.
- 30
29. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes seleccionados independientemente entre:
- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides;
  - un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\beta_2$ ;
  - un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- 35
- un inhibidor de la proteasa;
  - un glucocorticoide;
  - un anticolinérgico;
  - un modulador de la función del receptor de quimiocina; y
  - un inhibidor de la función de cinasa.

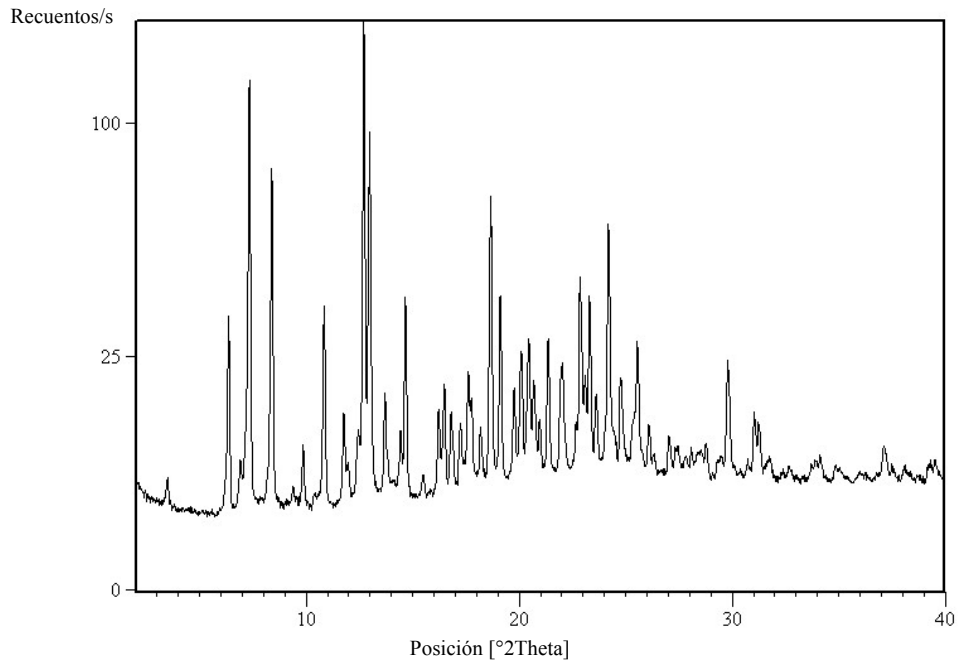
30. Un compuesto de fórmula (II):



donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  y  $j$  son los definidos en la reivindicación 1.

31. Ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acético.

FIG. 1A (SAL DE MONOSACARINA)





ES 2 401 401 T3

FIG. 1B

XRPD de la sal de monosacarina del ejemplo 57		XRPD de la sal de monosacarina del ejemplo 57	
<b>2θ (°)</b>	<b>Espaciamiento d (Å)</b>	<b>2θ (°)</b>	<b>Espaciamiento d (Å)</b>
6,3591	13,89953	19,7576	4,49356
6,9124	12,78817	20,0967	4,41851
7,3269	12,06562	20,4436	4,34431
8,3939	10,53409	20,6797	4,29524
9,8676	8,96393	20,9564	4,23914
10,8454	8,15784	21,3643	4,15912
11,7549	7,52861	22,0341	4,03418
12,4448	7,11275	22,8587	3,89049
12,7113	6,96421	23,0919	3,85172
12,9682	6,82685	23,2947	3,81865
13,6976	6,46492	23,6138	3,76776
14,4166	6,14407	24,1901	3,6793
14,6521	6,04582	24,7329	3,59976
16,2142	5,4667	25,5475	3,4868
16,4918	5,37531	26,0651	3,41873
16,7975	5,27818	27,0187	3,30019
17,224	5,14843	28,7768	3,10244
17,6001	5,03925	29,788	2,99938
17,7692	4,99165	31,0299	2,88212
18,1766	4,88069	31,2805	2,8596
18,6503	4,75779	37,1333	2,42123
19,1041	4,64577	Exactitud - +/- 0,1° 2θ	