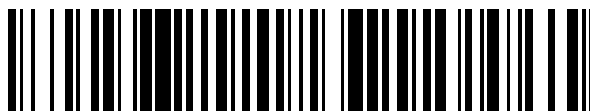


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 716**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2009 E 09713519 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2257541**

54 Título: **Moduladores de beta-amiloide**

30 Prioridad:

22.02.2008 EP 08151825

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

11.11.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BAUMANN, KARLHEINZ;
FLOHR, ALEXANDER;
GOETSCHI, ERWIN;
JACOBSEN, HELMUT;
JOLIDON, SYNESE y
LUEBBERS, THOMAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

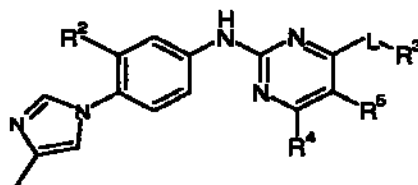
ES 2 428 716 T3

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

Moduladores de beta-amiloide

5 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula



I-A-1

en la que

R² es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇, alquilo C₁-C₇, ciano o halógeno;

10 R³ es alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁-C₇, (CH₂)₂NR⁸, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁-C₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es oxazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o mas R' para cualquier definición de L, o

15 es halógeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₇, OC(O)-alquilo C₁-C₇ o C(O)NH₂ siendo para L un enlace, o es alcoxi C₁-C₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₇, OC(O)-alquilo C₁-C₇ o C(O)NH₂ siendo para L -CR₆R₇, o es alcoxilo C₁-C₇, hidroxilo or NR⁸₂ siendo para L C(O);

20 R' es halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, ciano, alquilo C₁-C₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₇;

Ar es un grupo heteroarilo de cinco eslabones o es piridinilo;

Z es CH o N;

25 R⁴, R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, C(O)O-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₇ e hidroxilo, y con la condición de que R⁴ pueda ser hidroxilo o NR⁸₂; y en donde R⁴ y R⁵ pueden formar junto con los átomos de carbono correspondientes a

30 los que están unidos un anillo adicional con -(CH₂)_{3,4};

L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, o -C(O)-;

R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁-C₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

35 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa del mismo.

Ahora se ha encontrado que los compuestos presentes de la fórmula I son moduladores de beta-amiloide y por ello pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β-amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, como son la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

45 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de demencia en la edad avanzada. Desde el punto de vista patológico, la AD se caracteriza por la deposición de amiloide en placas extracelulares y marañas neurofibrilares intracelulares en el cerebro. Las placas amiloides se componen principalmente de péptidos amiloide (péptidos Aβ), que se derivan de la proteína previa de los β-amiloides (APP) por una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, de ellas las más abundantes son las proteínas que tienen una longitud de cadena de 695, 751 y 770 aminoácidos. Se forman también a partir de genes individuales por empalmes diferenciales. Los péptidos Aβ se derivan del mismo dominio de la APP.

50 Los péptidos Aβ se producen a partir de la APP por acción sucesiva de dos enzimas proteolíticas, llamadas β- y γ-secretasa. La β-secretasa rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP, inmediatamente fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTFβ). El CTFβ es el sustrato para la γ-secretasa, que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos Aβ y el fragmento citoplasmático. Diversas roturas proteolíticas mediadas por la γ-secretasa dan lugar a péptidos Aβ de diferentes longitudes de cadena, p.ej. Aβ38, Aβ40 y Aβ42. Se considera que el último es el péptido amiloide más patogénico, porque tiene una fuerte tendencia a formar agregados neurotóxicos.

La β -secretasa es una aspartil-proteasa típica. La γ -secretasa está formada por varias proteínas y tiene actividad proteolítica, aunque su composición exacta no es bien conocida. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y pueden constituir un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas, que rompen el TM de sus sustratos y por sí mismas son proteínas de membrana politépicas. Otros componentes esenciales de la γ -secretasa pueden ser la nicastrina y los productos de los genes *aph1* y *pen-2*. Los sustratos probados de la γ -secretasa son la APP y las proteínas del grupo de receptores Notch, sin embargo, la γ -secretasa tiene especificidad de sustrato suelto y puede romper otras proteínas de membrana que no guardan relación con la APP ni con las Notch.

La actividad de la γ -secretasa es absolutamente necesaria para la producción de los péptidos A β . Esto se ha demostrado tanto por medios genéticos, p.ej. ablación de los genes de presenilina genes como por compuestos inhibidores de peso molecular bajo. Dado que, según la hipótesis amiloide de la AD, la producción y la deposición de los A β es la principal causa de la enfermedad, se ha pensado que los inhibidores potentes y selectivos de la γ -secretasa podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento de la AD.

Un modo alternativo de tratamiento es la modulación de la actividad de la γ -secretasa que se consigue con una reducción selectiva de la producción del A β 42. Esto redundaría en un aumento de las isoformas A β de menor longitud, por ejemplo el A β 38, A β 37 y otros, que tienen menos capacidad de agregación y formación de placas y, por tanto, son menos neurotóxicos. Los compuestos que despliegan este efecto de modulación de la actividad de la γ -secretasa incluyen a ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID) y compuestos análogos afines (Weggen y col., *Nature* 414, 212-16, 2001).

Por consiguiente, los compuestos de esta invención serán útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades, tales como la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

En numerosos documentos se han descrito los conocimientos actuales sobre la modulación de la γ -secretasa modulación, por ejemplo en las publicaciones siguientes:

Morihara y col., *J. Neurochem.* 83, 1009-12, 2002
 Jantzen y col., *J. Neuroscience* 22, 226-54, 2002
 Takahashi y col., *J. Biol. Chem.* 278, 18644-70, 2003
 Behr y col., *J. Biol. Chem.* 279, 43419-26, 2004
 Lleo y col., *Nature Med.* 10, 1065-6, 2004
 Kukar y col., *Nature Med.* 11, 545-50, 2005
 Perretto y col., *J. Med. Chem.* 48, 5705-20, 2005
 Clarke y col., *J. Biol. Chem.* 281, 31279-89, 2006
 Stock y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 2219-2223, 2006
 Narlawar y col., *J. Med. Chem.* 49, 7588-91, 2006.

T. G. Murali Dhar et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 3125-3128) describen la sustitución de una fracción de diamida en inhibidores de Inositol monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) con sistemas de anillo de cinco y seis miembros. La sustitución es sugerida por la modelación a base de ligando y debería mantener un enlace de hidrógeno entre NH del inhibidor y el carboxilato de Asp274 en el sitio activo de la enzima IMPDH.

La EP 2 019 093 describe compuestos de cinamida que inhiben la producción de Ab40 y Ab42 de APP (proteína precursora de amiloide) útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. No se describe la enzima objetivo de los inhibidores.

A. A. Reinke et al. (*Chem Biol Drug Des* 2007; 70: 206-215) describe inhibidores de Beta-agregación de Curcumina y la influencia de la longitud del enlazador sobre la actividad inhibidora.

R.E. Olson y C.F. Albrigh (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 17-33) revisan el reciente progreso en química médica de los inhibidores de γ -secretasa. Los inhibidores revisados se eligen entre otros entre los inhibidores de γ -secretasa isómeros peptídicos, inhibidores de γ -secretasa de acepina e inhibidores de γ -secretasa de sulfonamida.

Para los compuestos de la fórmula I se emplean las definiciones siguientes:

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son los grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "cicloalquilo" indica un sistema de anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi inferior” denota un grupo, en el que el resto alquilo ya definido antes y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

- 5 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior sustituido por halógeno” indica un grupo alquilo, ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, y el término “halógeno” denota cloro, yodo, flúor o bromo.

10 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior sustituido por flúor” denota un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por flúor, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₂CF₂CF₃, CH₂CH₂CF₂CF₃ y similares.

15 Tal como se emplea aquí, el término “grupo heteroarilo de cinco eslabones” indica un grupo heteroarilo que contiene dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por N, S y O, por ejemplo oxazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo.

Son preferidos los grupos imidazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo u oxazol-5-ilo.

- 20 Tal como se emplea aquí, el término “grupo heteroarilo de seis eslabones” indica un grupo que contiene por lo menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, por ejemplo el piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

El término “arilo” indica un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico, por ejemplo el fenilo o el naftilo.

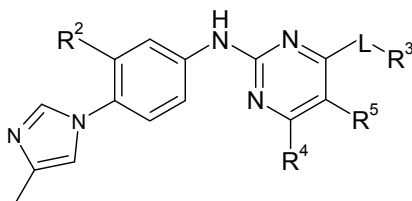
- 25 El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo carbonado no aromático, que contiene por lo menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, por ejemplo el tetrahidro-piran-4-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, 1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-ilo, oxetan-3-ilo o piperazin-1-ilo.

- 30 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca las sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácidos sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

35 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades, relacionados con moduladores de amiloide beta, su obtención, medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, como son la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

Otros objetos de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas de diastereómeros de los compuestos de la fórmula I.

- 45 El presente invento se refiere a compuestos de de la fórmula I-A-1



I-A-1

en la que

- 50 R² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, ciano o halógeno;
R³ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁₋₇, (CH₂)₂NR⁸, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁₋₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es oxazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o mas R' para cualquier definición de L, o
- 55 es halogeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ siendo para L un enlace, o es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ siendo para L -CR₆R₇, o

es alcoxí C₁₋₇, hidróxido o NR⁸₂ siendo para L C(O);

R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxí C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxí C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;

5 R⁴, R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxí C₁₋₇, C(O)O-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidróxido, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R¹, o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₇ y hidróxido, y con la condición de que R⁴ puede ser también hidróxido o NR⁸₂,

10 y en los que R⁴ y R⁵ junto con los átomos de carbono correspondientes a los que están unidos pueden formar un anillo adicional con -(CH₂)_{3,4};

L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O- o -C(O)-;

15 R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ puede ser también hidróxido o alcoxí C₁₋₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Son compuestos preferidos de este grupo los compuestos siguientes:

20

(4-bencil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(3-cloro-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[5-metil-4-(1-fenil-etil)-pirimidin-2-il]-amina

25 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3,4,5-trifluor-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(3,4-difluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(4-cloro-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(2,6-dicloro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

30 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(2-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3,3,4,4,4-pentafluor-butoxi)-pirimidin-2-il]-amina

{4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-5-metil-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

35 {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

{4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

(4-etoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

40 N4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-butil)-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina

[4-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il]-amina

[4-isopropoxi-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(4-fluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

45 [4-(4-tert-butil-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

2-{6-etoxi-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol

N4-(3-cloro-fenil)-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina

N4-(4-cloro-fenil)-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina

50 N4,N4-dietil-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina

1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-piperidin-1-il-pirimidin-2-il]-amina

2-({2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-metil-amino)-etanol

2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol

55 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol

[4-butil-6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-fenil-pirimidin-2-il]-amina

5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo

5-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo

60 [5-etil-4-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(2,5-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

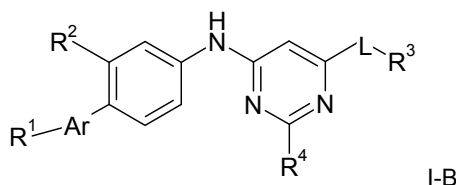
[4-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

65 [4-(4-cloro-3-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- [4-(4-cloro-fenil)-5-propil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-metoxi-4-fenil-pirimidin-2-il)-amina
 (4-ciclopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 4-bencil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo
 5 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-pent-3-enil)-5-fenil-pirimidin-2-il]-amina
 6-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 [4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4-isobutil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4,6-dietil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 10 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-fenil-pirimidin-2-il)-amina
 (4-furan-2-il-6-trifluormetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina
 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4,6-bis-trifluormetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 15 (4-isopropil-6-trifluormetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4,6-diisopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-tiofen-2-il-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 6-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 20 6-ciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 6-(4-cloro-bencil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 25 2-{6-etil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-ciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-tert-butil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 30 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona
 3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-pentan-3-ol
 35 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
 2-{6-(2,4-dicloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-(2-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-il}-propan-2-ol
 40 2-{2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-isopropil-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-[2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
 2-{6-dimetilamino-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 1-{6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-4-metil-piperidin-4-ol
 1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-ciclopentanol
 45 5-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo o
 2-[2-[3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula



50 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , ciano o halógeno;

R^3 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por flúor, $(CH_2)_2O$ -alquilo C_{1-7} , $(CH_2)_2NR^8$, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , o es $(CH_2)_{0,1}$ -arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o es halógeno, hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$

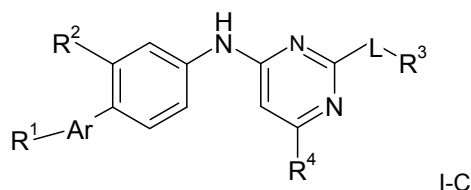
55 para el caso en el que L sea un enlace, o

- es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea -CR⁶R⁷-, o es CH₂-C(O)O-alquilo C₁₋₇ para el caso en el que L sea NR⁸, o es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR₂⁸ para el caso en el que L sea C(O);
- 5 R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;
- Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, thiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;
- 10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, C(O)O-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o es ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o es cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₇ y hidroxilo, o es hidroxilo o NR₂⁸;
- 15 L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;
- R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ puede ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;
- R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 20 o sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Son compuestos preferidos de la fórmula I-B por ejemplo los compuestos siguientes:

- 25 (6-bencil-2-cloro-pirimidin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o {6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-metil-pirimidin-4-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

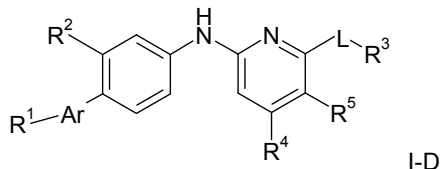
Son también preferidos los compuestos de la fórmula



- en la que
- 30 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo;
- R² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, ciano o halógeno;
- R³ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁₋₇, (CH₂)₂NR₂⁸, o es 4H-benzol[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁₋₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o es halógeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea un enlace, o es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea -CR⁶R⁷-, o es CH₂-C(O)O-alquilo C₁₋₇ para el caso en el que L sea NR⁸, o es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR₂⁸ para el caso en el que L sea C(O);
- 35 R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;
- 45 Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, thiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;
- 50 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, C(O)O-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₇ y hidroxilo o es hidroxilo o NR₂⁸;
- L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;
- 55 R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;
- R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o sales de adición de ácido farmacéuticamente activas, por ejemplo el compuesto (2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula

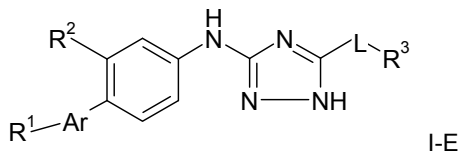


- 5 en la que
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo;
- R² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, ciano o halógeno;
- R³ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁₋₇, (CH₂)₂NR⁸, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁₋₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o
- 10 es halógeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea un enlace, o
- 15 es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea -CR⁶R⁷-, o
- es CH₂-C(O)O-alquilo C₁₋₇ para el caso en el que L sea NR⁸, o
- es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR⁸ para el caso en el que L sea C(O);
- 20 R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;
- Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;
- 25 R⁴, R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, C(O)O-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₇ y hidroxilo, y con la condición de que R⁴ pueda ser hidroxilo o NR⁸, y en los que R⁴ y R⁵ junto con los átomos de carbono correspondientes a los que están unidos pueden formar un anillo adicional con -(CH₂)_{3,4};
- L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;
- 30 R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;
- 35 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- o sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

40 Los compuestos preferidos de este grupo son por ejemplo los compuestos siguientes:

- N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-fenil-piridina-2,6-diamina
- N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina
- 45 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina
- N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-pentafluorsulfanil-fenil)-piridina-2,6-diamina
- N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina
- N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina
- N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina
- 50 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-trifluorometil-N'-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina o [2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-piridin-4-il]-metanol.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula



en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo;

R² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, ciano o halógeno;

R³ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁₋₇, (CH₂)₂NR⁸, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁₋₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o

es halógeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea un enlace, o

es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea -CR⁶R⁷-, o

es CH₂-C(O)O-alquilo C₁₋₇ para el caso en el que L sea NR⁸, o

es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR⁸ para el caso en el que L sea C(O);

R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;

Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;

L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;

R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

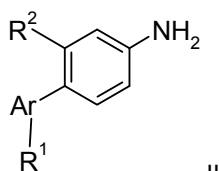
o sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Son compuestos preferidos de este grupo los compuestos siguientes:

[5-(4-cloro-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o [5-(4-fluor-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

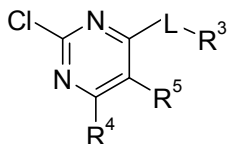
Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación; dichos procesos consisten en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



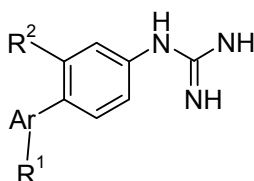
II

con un compuesto de la fórmula



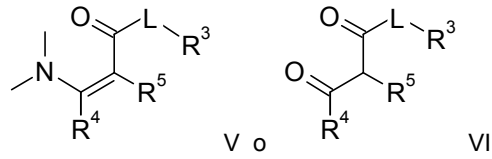
III

o, como alternativa, hacer reaccionar un compuesto

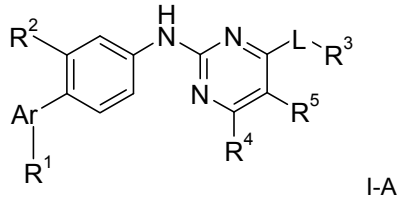


IV

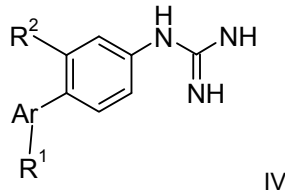
con un compuesto de la fórmula



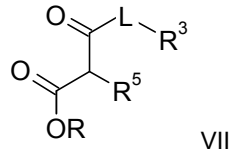
para formar un compuesto de la fórmula



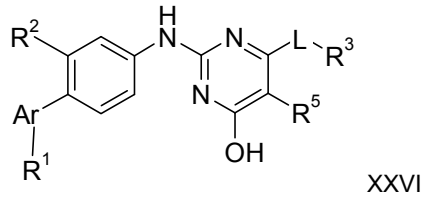
5 cuyos sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o, como alternativa, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



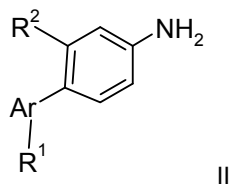
en la que R es alquilo C₁₋₄, para formar un compuesto de la fórmula



10

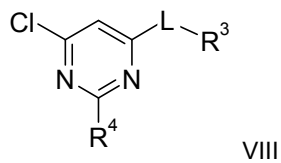
que después puede convertirse en un compuesto I-A, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

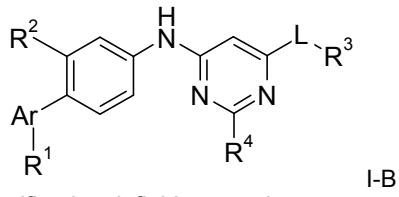


15

con un compuesto de la fórmula

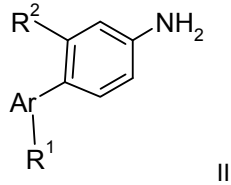


para formar un compuesto de la fórmula



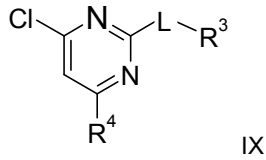
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

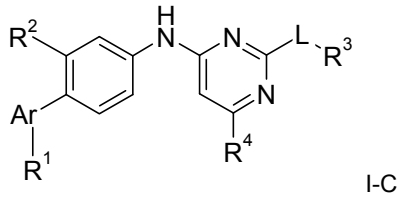


5

con un compuesto de la fórmula



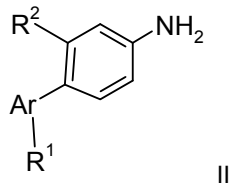
para formar un compuesto de la fórmula



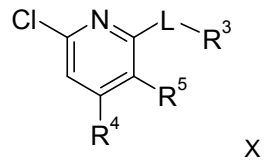
10

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

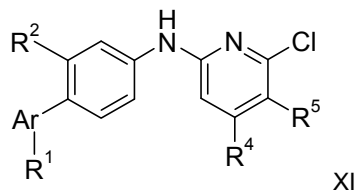


con un compuesto de la fórmula



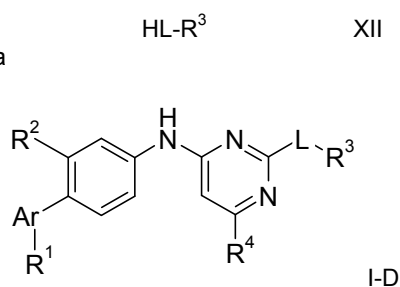
15

o, como alternativa, un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

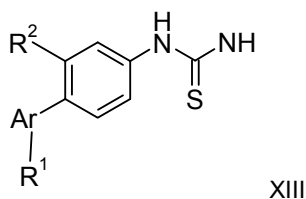
para formar un compuesto de la fórmula



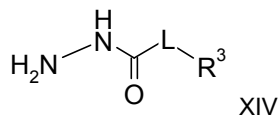
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

5

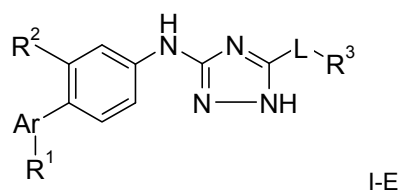
e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



10 para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 La descripción detallada se facilita a continuación y en los ejemplos 1-238.

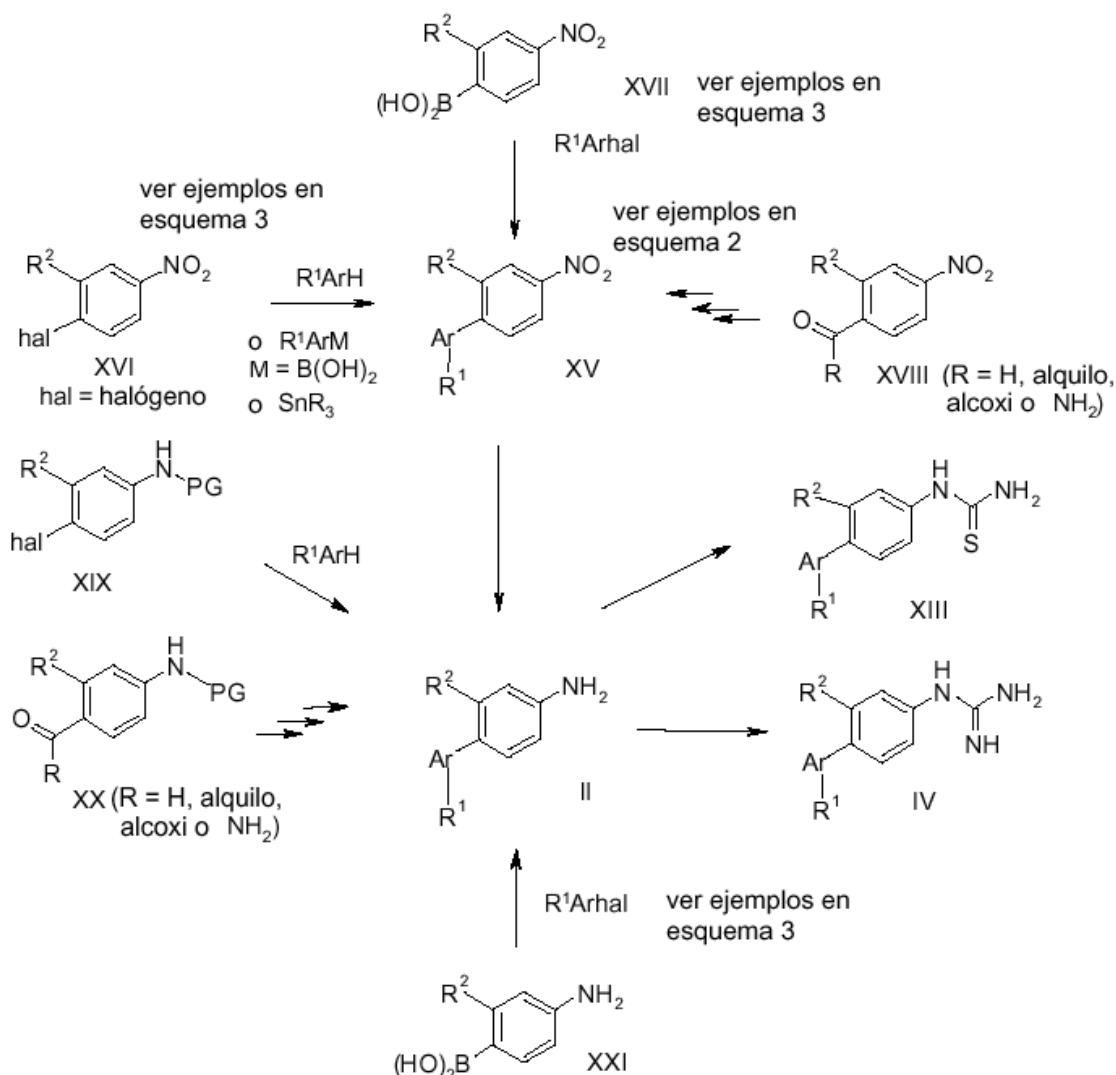
La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis sucesiva o convergente. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas de 1 a 7. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones de reacción y purificación que se requieren para la obtención de estos productos. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas para los pasos de reacción concretos ya son conocidas de los expertos en síntesis orgánica. Las secuencias de reacciones no se limitan a las representadas en los esquemas, sino que, en función de los materiales de partida y de su reactividad, la secuencia de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los métodos descritos a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos ya conocidos en la técnica.

Se puede obtener una anilina II, una guanidina IV o una tiourea XIII del modo descrito en el esquema 1. Por sustitución nucleófila a temperatura ambiente o temperatura elevada (p.ej. a reflujo o con presión, empleando un horno microondas), en condiciones neutras o en presencia de una base (p.ej. carbonato potásico), en masa, o en un disolvente polar (p.ej. THF o DMSO, etc.), de un haluro de 4-nitro-fenilo sustituido XVI (hal = F, Cl, Br, I) con un compuesto R¹ArH, (por ejemplo 4-metil-imidazol) se obtiene un derivado nitro XV. El derivado nitro XV puede obtenerse también por una condensación de Suzuki o de Stille de un haluro de 4-nitro-fenilo XVI (hal = Cl, Br, I) y un ácido aril-borónico correspondiente o un derivado aril-estaño R¹ArM catalizada con paladio(0), en presencia de una base, en un disolvente polar o apolar y a temperatura ambiente o elevada o por condensación de Suzuki de un ácido 4-nitro-fenil-borónico XVIII con un haluro R¹Arhal (hal = Cl, Br, I). Como alternativa, se puede obtener un derivado nitro XV a partir de producto previo adecuado, p.ej. un derivado carbonilo XVIII (R = H, NH₂, alcoxi o alquilo C₁₋₄),

aplicando secuencias de reacción estándar para la formación del sustituyente ArR^1 . Un compuesto nitro XV puede reducirse a la anilina II aplicando procedimientos conocidos en general, p.ej. hidrogenación en presencia de un catalizador (p.ej. paladio al 10 % sobre carbón), en un disolvente (p.ej. etanol o acetato de etilo) o, empleando un metal (p.ej. hierro) o una sal metálica (p.ej. cloruro estannoso) en un disolvente polar (p.ej. ácido acético o tetrahidrofurano). Como alternativa, la anilina II puede obtenerse introduciendo un sustituyente ArR^1 en un derivado de anilina protegida sobre N XIX (PG = grupo protector) aplicando procedimientos conocidos en general, p.ej. reacciones de desplazamiento en condiciones catalizadas (p.ej. catalizadores de paladio(0) o de cobre(II)) o formando un grupo ArR^1 en un derivado carbonilo sobre N XX, respectivamente, y posterior eliminación del grupo protector. El derivado de anilina II puede obtenerse también directamente por una reacción de Suzuki del derivado ácido borónico XXI con el correspondiente haluro de arilo R^1Arhal (hal = Cl, Br, I) con catalizador de paladio(0), en presencia de una base, en un disolvente polar o apolar y temperatura ambiente o elevada. Puede obtenerse una guanidina IV a partir de una anilina II por reacción con cianamida en condiciones ácidas (p.ej. ácido clorhídrico o ácido nítrico), en un disolvente prótico (p.ej. etanol) o por tratamiento con un derivado carboxamida, por ejemplo la 3,5-dimetil-pirazol-1-carboxamida, 2-metil-isotiourea o sulfoguanidina, en un disolvente polar o apolar, opcionalmente en presencia de una base. Puede obtenerse la tiourea XIII por reacción de una anilina II con un derivado tiofosgeno (p.ej. 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona) y posterior aminólisis con amoníaco, o por tratamiento del compuesto II con un isotiocianato de acilo (p.ej. isotiocianato de benzoilo) y posterior hidrólisis del compuesto intermedio formado.

Esquema 1



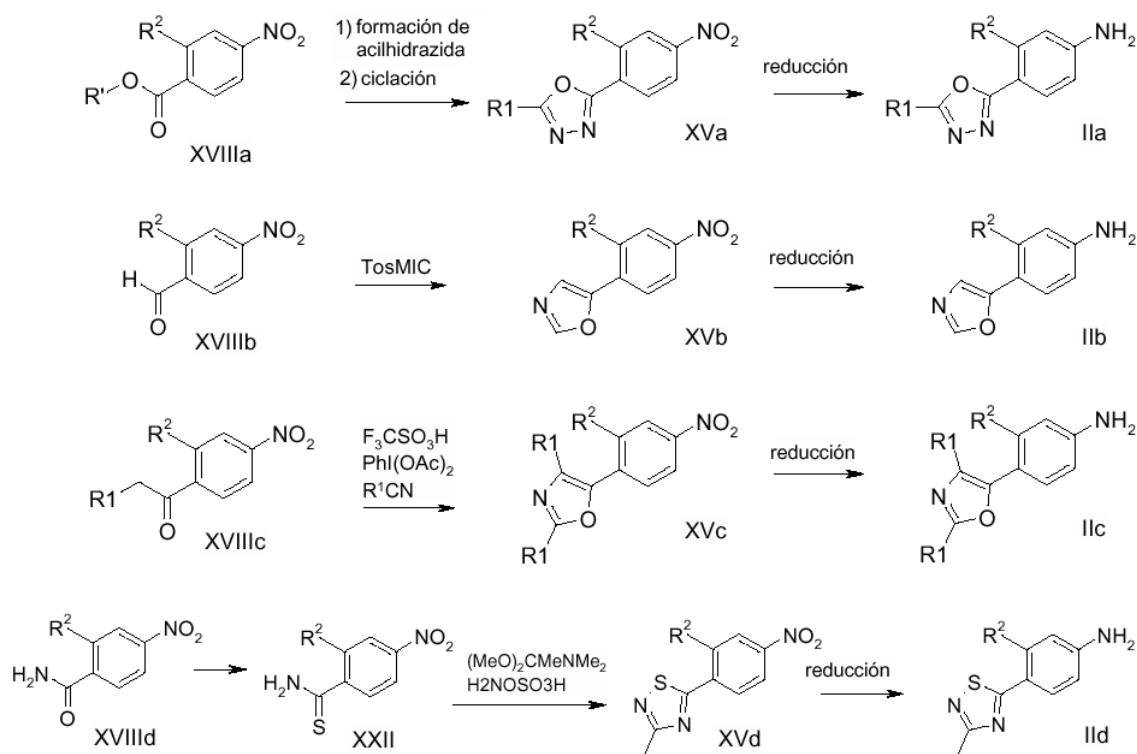
Las anilinas heterocíclicas II, por ejemplo un derivado de oxadiazol IIa (esquema 2), pueden obtenerse a partir del éster correspondiente XVIIIa por conversión en una hidrazida de ácido carboxílico acilado, posterior ciclación para

formar un oxadiazol XVa y posterior reducción del último aplicando métodos ya conocidos en general, del modo descrito antes. Por tratamiento de un aldehído XVIIIb con TosMIC (isocianuro de tosilmétilo) se obtiene un oxazol XVb. La cetona XIIIc puede convertirse en un oxazol sustituido XVc por tratamiento con yodobenceno-diacetato, ácido trifluorometanosulfónico y un nitrilo R¹CN. Un tiadiazol XVd puede obtenerse a partir de una tioamida XXII en presencia del dimetil-acetal de la N,N-dimetilacetamida y del ácido hidroxil-amina-O-sulfónico. Puede obtenerse una tioamida XXII por tratamiento de una amida adecuada XVIIId con el reactivo de Lawesson con arreglo a procedimientos ya conocidos. Por reducción de los derivados nitro XVa-d se obtienen las correspondientes anilinas IIa-d.

5

10

Esquema 2



15

R' es alquilo inferior.

20

Las anilinas heterocíclicas del tipo derivados de piridina IIe (esquema 3) pueden obtenerse por condensación de Suzuki de un ácido borónico XXI con un haluro XXIII, o por condensación de Suzuki con un haluro XVI (hal = Cl, Br, I) para formar un ácido piridina-borónico o un éster (p.ej. el éster de pinacolilo) XXIV y posterior reducción del compuesto nitro XVe. Los ácidos aril-borónicos y los ésteres XXIV empleados como materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos de síntesis orgánica que los expertos ya conocen, p.ej. por tratamiento de los correspondientes bromuros de arilo R¹ArBr con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio.

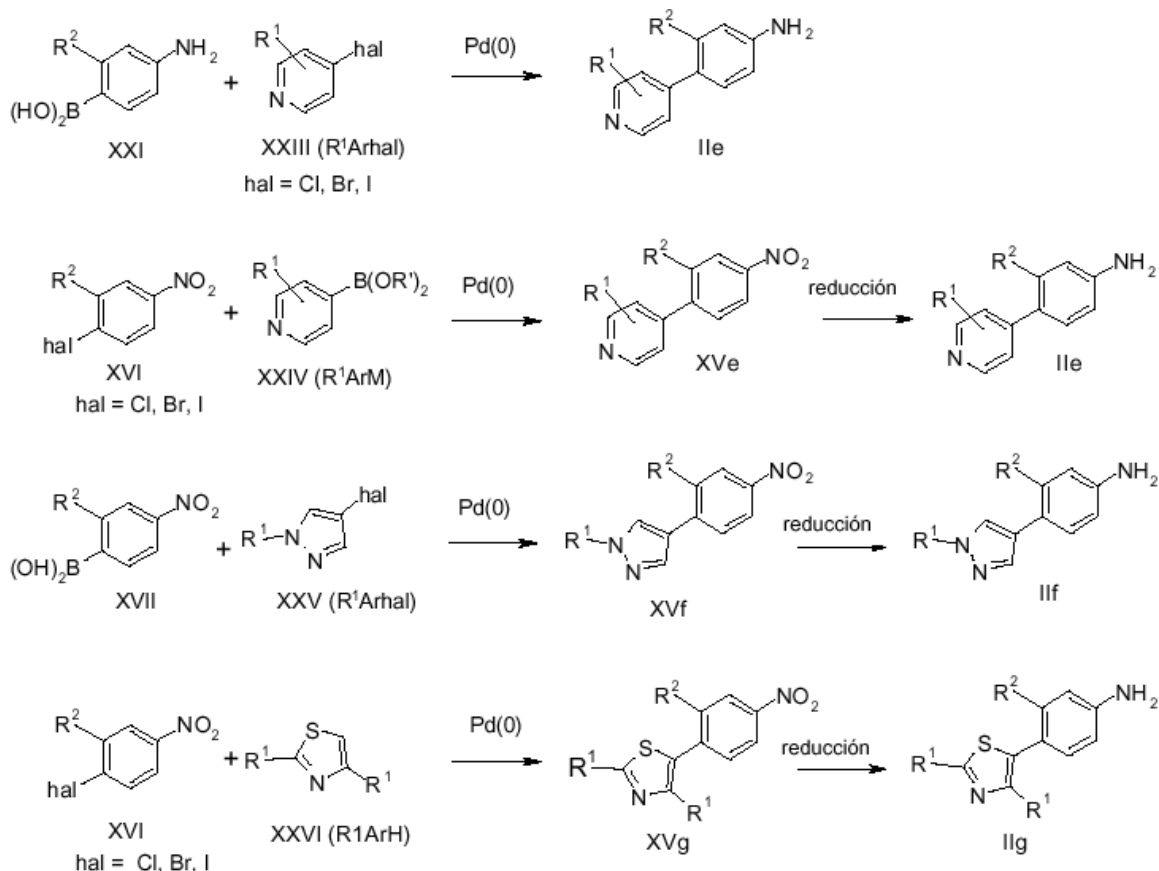
25

Las anilinas heterocíclicas, por ejemplo el derivado de pirazol IIf, pueden obtenerse por condensación de Suzuki de un ácido 4-nitro-fenil-borónico XVII, o de un éster del mismo (p.ej. 2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano), con un haluro XXV (p.ej. 1-metil-4-yodo-1H-pirazol), con un catalizador de paladio(II), en presencia de una base, en un disolvente polar o apolar, con calentamiento.

30

Las anilinas heterocíclicas del tipo derivados de tiazol IIg pueden obtenerse a partir de un haluro XVI (hal = Cl, Br, I) por reacción de Heck catalizada con paladio(0) (p.ej. paladio-tetrakis-trifenilfosfina) con un tiazol sustituido por alquilo XXVI, en presencia de una base (p.ej. acetato potásico), en un disolvente polar (p.ej. N,N-dimetilacetamida), con calentamiento (p.ej. a reflujo o en un horno microondas) y posterior reducción del grupo nitro.

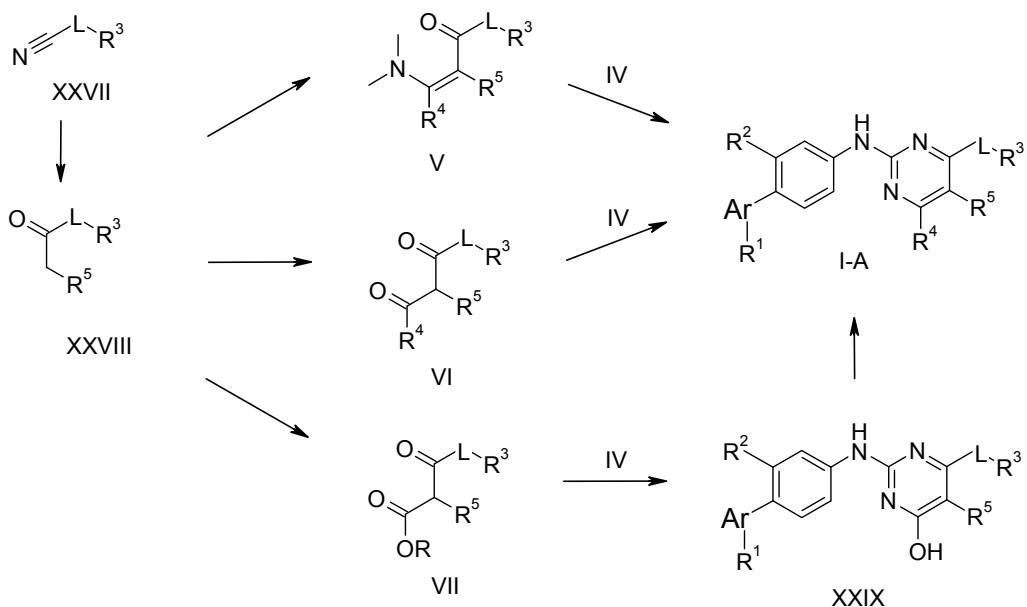
Esquema 3



hal es haluro (p.ej. cloro, bromo o yodo), R^1 es alquilo inferior o hidrógeno

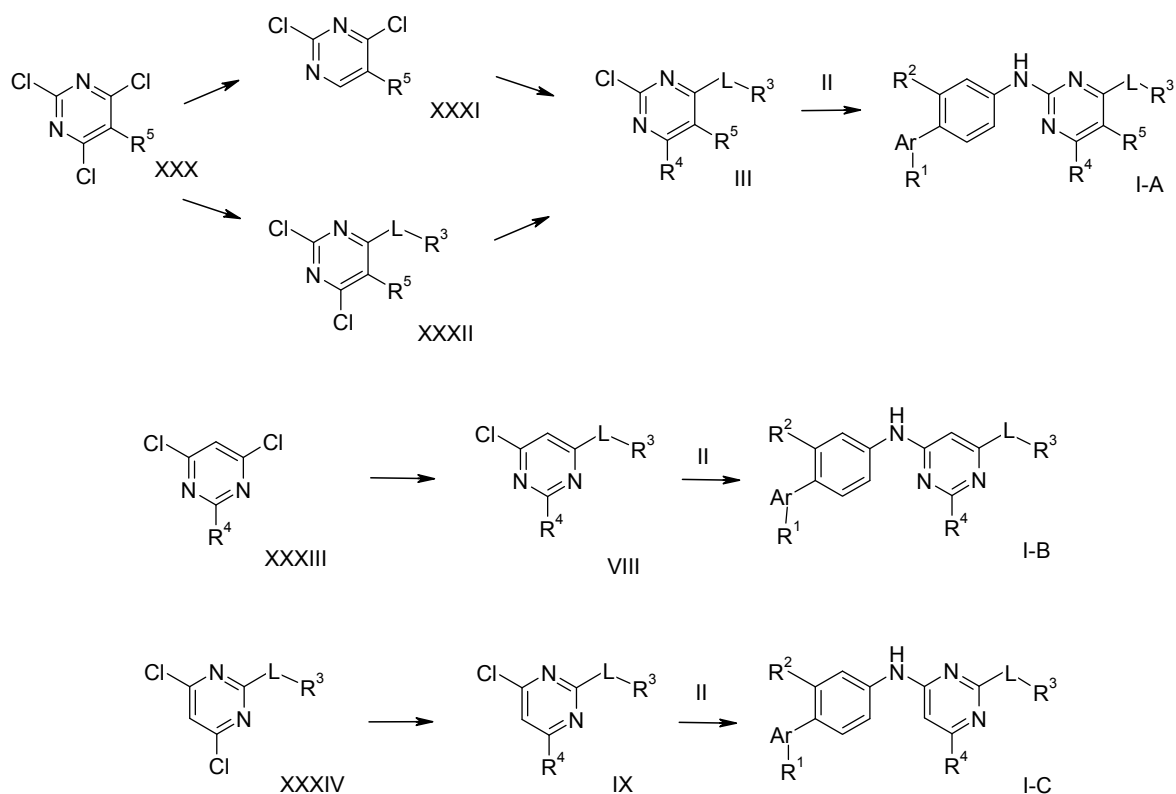
- 5 Los compuestos de la fórmula I-A (esquema 4) pueden obtenerse convirtiendo en primer lugar una cetona XXIX en una enamina V o una dicetona VI, respectivamente, y posterior condensación de estos compuestos intermedios con una guanidina IV (esquema 2). La cetona XXVIII puede obtenerse por métodos ya conocidos en general, p.ej. tratando un nitrilo XXVII en un disolvente inerte (p.ej. tolueno) con una solución de un reactivo de Grignard (p.ej. cloruro de metil-magnesio en tetrahydrofurano), a una temperatura entre 20 y 100°C). La obtención de una enamina V puede realizarse por reacción del compuesto XXVIII con un amina de DMF (p.ej. el dimetil-acetal de la N,N-dimetilformamida o el reactivo de Bredereck (tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano)). Puede obtenerse una dicetona VI a partir de una cetona XXVIII por métodos ya conocidos, p.ej. por reacción con un éster de ácido carboxílico en presencia de una base fuerte (p.ej. hidruro sódico, tert-butoxido potásico, diisopropilamida de litio), en un disolvente polar o apolar (p.ej. etanol, tetrahydrofurano o tolueno). Por condensación de la guanidina IV con una enamina V o una cetona VI en un disolvente polar o apolar, opcionalmente en presencia de una base (p.ej. trietilamina), a una temperatura entre 20 y 150°C, opcionalmente empleando un horno microondas entre 100 1 250°C, se obtiene la pirimidina I-A. Como alternativa, los compuestos de estructura I-A pueden obtenerse por reacción de un ceto-éster VII con una guanidina IV y posterior conversión de la pirimidina obtenida XXIX en un compuesto 1-A y por reacciones posterior del sustituyente hidroxilo del anillo pirimidina, p.ej. por formación de la correspondiente cloro-pirimidina que puede convertirse en un compuesto I-A que lleve el grupo específico R^4 . Puede obtenerse un ceto-éster VII a partir de una cetona XXVIII por métodos ya conocidos, p.ej. por reacción con un carbonato de dialquilo (p.ej. el carbonato de dietilo), en presencia de una base fuerte (p.ej. hidruro sódico), en un disolvente aprótico (p.ej. tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida).
- 10
- 15
- 20

Esquema 4



Otro método para la obtención de los compuestos de la fórmula I-A consisten en la reacción de una 2-cloro-pirimidina III con una anilina II (esquema 5). De manera similar pueden obtenerse los compuestos de las fórmulas I-B y I-C por reacción de una anilina II con una cloro-piridina VIII y IX, respectivamente. Los compuestos intermedios III, VIII y IX pueden obtenerse por métodos ya conocidos en general. En primer lugar puede reducirse una tricloro-pirimidina XXX para formar un derivado diclorado XXXI, p.ej. por tratamiento con cinc en amoníaco acuoso a 0°C, y después se reemplaza el sustituyente 4-cloro de XXXI por un grupo HL-R³ efectuando una reacción de sustitución nucleófila (similar a una reacción con un reactivo de Grignard, p.ej. con cloruro de bencil-magnesio en tetrahidrofurano entre -80 y +20°C) o, por una reacción de desplazamiento asistida con un catalizador metálico (p.ej. empleando acetato de paladio, 2-(diciclohexilfosfino-bifenilo, tetrahidrofurano, horno microondas, 30 min, 200°C). Como alternativa, en primer lugar se reemplaza uno de los átomos de cloro reactivos del compuesto XXX por un grupo Q-R³, después se reemplaza un segundo sustituyente cloro del compuesto intermedio XXXII por un grupo R⁴, obteniéndose el compuesto III. Se obtiene una cloro-pirimidina VIII reemplazando un átomo de cloro por un grupo HL-R³, de modo similar al descrito para la obtención del compuesto III. De modo similar se obtiene una cloro-pirimidina IX reemplazando un átomo de cloro de un compuesto XXXIV por un grupo R⁴. La condensación de los compuestos intermedios III, VIII y IX, respectivamente, por una anilina II se realiza realizando una reacción de desplazamiento asistida por un catalizador metálico (p.ej. empleando acetato de paladio, 2-(diciclohexilfosfino-bifenilo, carbonato potásico, dioxano, horno microondas, 200°C, 30 min).

Esquema 5

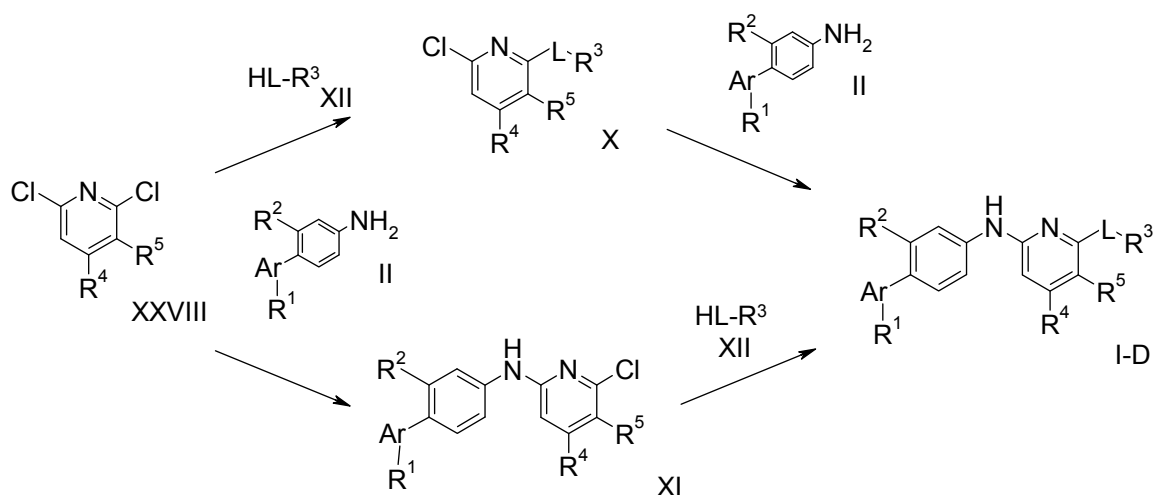


La obtención de un compuesto de la fórmula I-D (esquema 6) puede realizarse por reacción de una 1,6-dicloro-piridina XXX con un compuesto HL-R3 (XII) y posterior condensación del compuesto intermedio X con una anilina II. Como alternativa, se puede condensar en primer lugar un compuesto XXX con una anilina II y después se hace reaccionar la cloro-piridina XI con el compuesto XII. Se pueden realizar las reacciones de desplazamiento de cloro de estas síntesis mediante reacciones de desplazamiento nucleófilo térmico, con preferencia en presencia de un catalizador idóneo (por ejemplo un compuesto de Pd(0)).

5

10

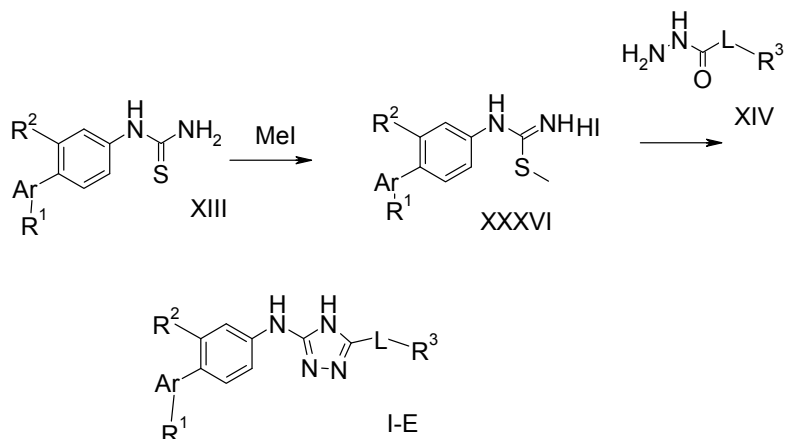
Esquema 6



Para la obtención de un compuesto I-E (esquema 7) se convierte una tiourea XIII en un derivado reactivo, p.ej. un yodhidrato de éter de tio-amidino XXXVI que puede obtenerse por tratamiento de un compuesto XIII con yoduro de metilo en acetona a 20°C. Por condensación del XXXVI con una hidrazida de ácido carboxílico XIV, p.ej. calentando los dos componentes en un disolvente polar (p.ej. etanol), se obtienen los compuestos I-E.

15

Esquema 7



Se investigan los compuestos con arreglo a los métodos que se indican a continuación.

5 Ensayo celular

Se colocan en placas las células de neuroglioma H4 humano que sobreexpresan la APP humana a razón de 30.000 células/hoyo/200 μl en placas de 96 hoyos, en medio IMDM que contiene 10% FCS, 0,2 mg/l higromicina B y se incuban a 37°C durante 2 h, 5% de CO₂, antes de añadirles los compuestos a ensayar.

10 Se disuelven los compuestos a ensayar en 100% Me₂SO obteniéndose una solución patrón 10 mM. Se siguen diluyendo por ejemplo 12 μl de estas soluciones en 1000 μl de medio IMDM (p/o FCS). Las posteriores diluciones 1:1 dan lugar a una curva dosis-respuesta de diez puntos. Se añaden 100 μl de cada dilución a las células que se hallan en las placas de 96 hoyos. Para este ensayo se aplican controles apropiados, empleando únicamente el vehículo y el compuesto de referencia. La concentración final de Me₂SO es de 0,4%.

15 Después de la incubación a 37°C durante 22 h, 5% CO₂, se trasvasan 50 μl de líquido sobrenadante a placas de polipropileno de 96 hoyos de fondo redondo para la detección del A β 42. Se añaden a los hoyos 50 μl de tampón de ensayo (50 mM Tris/Cl, pH = 7,4, 60 mM NaCl, 0,5% BSA, 1% TWEEN 20) y después se les añaden 100 μl del anticuerpo de detección (BAP15 rutenilado, 0,0625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en tampón de ensayo). Se preincuban a temperatura ambiente durante 1 h 50 μl de una mezcla previa del anticuerpo de captura (anticuerpo 6E10 biotinilado, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y esferillas magnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynal M-280, 0,125 mg/ ml) que después se añaden a las placas de ensayo. Se incuban las placas de ensayo en un agitador a temperatura ambiente durante 3 h y finalmente se leen en un aparato Bioveris M8 Analyser con arreglo a las instrucciones del fabricante (Bioveris).

25 Se hace el seguimiento de la toxicidad de los compuestos mediante el ensayo de viabilidad celular de las células tratadas con el compuesto mediante un ensayo colorimétrico (CellTiter 96TM AQ assay, Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. Resumiendo, después de retirar 50 μl del líquido sobrenadante del cultivo celular para la detección del A β 42, se añaden a las células 20 μl de una solución 1x MTS/PES y se incuban a 37°C durante 30 min, 5% CO₂. Entonces se registra la densidad óptica a 490 nm.

30 Se calculan los valores de la EC₅₀ de la inhibición de la secreción del A β 42 mediante un análisis de ajuste de regresión no lineal, utilizando el programa informático XLfit 4.0 (IDBS).

35 Los compuestos preferidos presentan valores IC₅₀ < 0,5 (μM). En la siguiente lista se recogen los datos de la inhibición de la γ -secretasa.

Ejemplo nº	IC ₅₀ "in vitro" (μM)	Ejemplo nº	IC ₅₀ "in vitro" (μM)
1/I-A	0,22	137/I-A	0,43
2/I-A	0,21	140/I-A	0,18
3/I-A	0,24	145/I-A	0,39
5/I-A	0,20	146/I-A	0,3
9/I-A	0,19	147/I-A	0,25
11/I-A	0,23	149/I-A	0,26
12/I-A	0,38	150/I-A	0,23
13/I-A	0,43	152/I-A	0,22
16/I-A	0,21	153/I-A	0,21

Ejemplo nº	IC ₅₀ "in vitro" (µM)	Ejemplo nº	IC ₅₀ "in vitro" (µM)
17/I-A	0,30	154/I-A	0,43
18/I-A	0,23	155/I-A	0,13
19/I-A	0,46	156/I-A	0,41
20/I-A	0,44	157/I-A	0,13
21/I-A	0,47	159/I-A	0,12
22/I-A	0,49	161/I-A	0,28
28/I-A	0,49	162/I-A	0,17
38/I-A	0,32	163/I-A	0,36
43/I-A	0,15	164/I-A	0,21
46/I-A	0,27	165/I-A	0,23
47/I-A	0,19	166/I-A	0,28
61/I-A	0,50	167/I-A	0,07
62/I-B	0,98	168/I-A	0,06
64/I-B	0,67	169/I-A	0,17
65/I-C	2,51	170/I-A	0,3 2
70/I-D	0,26	172/I-A	0,45
72/I-E	0,10	173/I-A	0,09
73/I-E	0,22	174/I-A	0,1
75/I-A	0,31	175/I-A	0,1
76/I-A	0,49	176/I-A	0,47
81/I-A	0,34	179/I-A	0,08
82/I-A	0,48	180/I-A	0,14
88/I-A	0,39	181/I-A	0,09
90/I-A	0,17	182/I-A	0,26
91/I-A	0,07	183/I-A	0,43
92/I-A	0,45	187/I-D	0,22
94/I-A	0,32	188/I-D	0,24
95/I-A	0,42	189/I-D	0,31
97/I-A	0,2	192/I-D	0,27
104/I-A	0,42	196/I-D	0,28
105/I-A	0,44	197/I-D	0,45
106/I-A	0,12	198/I-D	0,31
108/I-A	0,28	202/I-D	0,33
109/I-A	0,32	205/I-A	0,49
112/I-A	0,32	209/I-A	0,43
113/I-A	0,22	218/I-A	0,36
115/I-A	0,4	220/I-A	0,37
116/I-A	0,36	221/I-A	0,34
117/I-A	0,15	223/I-A	0,34
118/I-A	0,27	226/I-A	0,13
119/I-A	0,11	228/I-A	0,18
120/I-A	0,16	233/I-A	0,29
121/I-A	0,25	234/I-A	0,22
122/I-A	0,46	235/I-A	0,28
131/I-A	0,32	236/I-A	0,45
134/I-A	0,38	237/I-A	0,5
136/I-A	0,29		

5 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles,

glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

5 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

10 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

15 Según la presente invención, los compuestos de la fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el control o la prevención de enfermedades, basado/a en la inhibición de la γ -secretasa, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

20 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustar, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
30	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 35
1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
 2. Se secan los gránulos a 50°C.
 3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
 4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

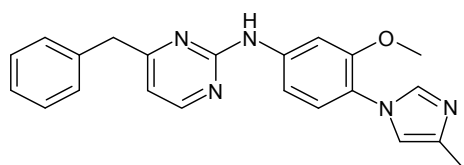
Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
45	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 50
1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
 2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
 3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Ejemplo 1

(4-bencil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

En atmósfera de nitrógeno se agita a 80°C durante 5 h una solución de 2-cloro-5-nitroanisol (187 mg, 1 mmol), de 4-metil-1H-imidazol (335 mg, 4 mmoles) y de hidróxido potásico (99 mg, 1,5 mmoles) en DMSO (0,86 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 20°C y se vierte sobre agua-hielo. Se forma un precipitado y se agita la suspensión durante 15 min. Se separa el sólido por filtración, se lava con agua, se disuelve en diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (106 mg, 45 %) en forma de sólido amarillo pálido. Como alternativa, puede cristalizarse el producto a partir del material en bruto en éter de dietilo.

EM ISP (m/e) = 234,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,97 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

b) 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

Se agita a 20°C durante 3,5 h el 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol (2,52 g, 10,8 mmoles) disuelto en etanol (110 ml) con una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio al 10 % sobre carbón (0,25 g). Se separa el catalizador por filtración y se lava con etanol. Se evapora a presión reducida el disolvente del líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v). Se suspende la fracción que contiene producto en éter de dietilo, se agita durante 15 min, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,72 g, 78 %) en forma de sólido amarillo.

EM ISP (m/e) = 204,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,48 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

c) 6-bencil-2, 4-dicloro-pirimidina

A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (936 mg, 5,0 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno y con agitación una solución de cloruro de bencil-magnesio 1 M en éter de dietilo (5 ml, 5,0 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 20°C durante 16 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano y después heptano/acetato de etilo (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (778 mg, 65 %) en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

EM ISP (m/e) = 238,9/241,0 (100/70) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,26 – 7,34 (m, 5H), 4,12 (s, 2H).

d) 4-bencil-2-cloro-pirimidina

Se agita durante 10 min una emulsión de 6-bencil-2,4-dicloro-pirimidina (239 mg, 1 mmol) en una solución acuosa de amoníaco al 25 % (1 ml) y se le añade a 0°C cinc en polvo (82 mg, 1,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 16 h. Se diluye la suspensión amarilla con acetato de etilo y se separa por filtración el material insoluble. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (210 mg, 92 %) en forma de aceite amarillo.

EM EI (m/e) = 203,1/204,2 (100/50) [M⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,66 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,25 – 7,45 (m, 5H), 4,11 (s, 2H).

e) (4-bencil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

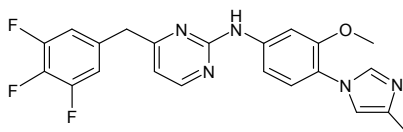
En atmósfera de nitrógeno se disuelven el acetato de paladio (2,7 mg, 0,012 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (8,7 mg, 0,024 mmoles) en dioxano (1 ml) y se agitan a 20°C durante 10 min. Se añade esta solución a 20°C en atmósfera de nitrógeno a un matraz de microondas que contiene 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles), 4-bencil-2-cloro-pirimidina (68 mg, 0,3 mmoles) y carbonato potásico (829 mg, 6,0 mmoles). Se diluye la mezcla con dioxano (1,7 ml) y se calienta a 200°C en un horno microondas durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (50 mg, 45 %) en forma de sólido amarillo.

EM ISP (m/e) = 372,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,77 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,18 – 7,39 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 2

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidin-2-il]-amina



a) 2,4-dicloro-6-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidina

A una suspensión de magnesio (0,24 g, 10,0 mmoles) en éter de dietilo (15 ml) se le añade por goteo el bromuro de 3,4,5-trifluorobencilo (1,69 g, 9,0 mmoles). Se inicia la reacción con un poco de yodo y se calienta a reflujo durante 2 h. En atmósfera de nitrógeno a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (2,32 g, 10,0 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml) se le añade a -78°C la solución de Grignard preparada antes. Se continúa la reacción del modo descrito en el ejemplo 1d), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,39 g, 15 %) en forma de sólido amarillo pálido. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,74 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 4,14 (s, 2H).

10 b) 2-cloro-4-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2,4-dicloro-6-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidina de manera similar a la descrita en el ejemplo 1d). Se obtiene en un rendimiento del 54 % en forma de aceite amarillo.

EM ISN (m/e) = 257,0/258,9 (100/30) [(M-H)⁻].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,69 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,14 (s, 2H).

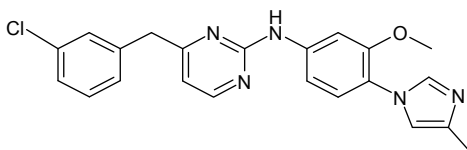
15 c) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidin-2-il]-amina
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 4-(3,4,5-trifluor-bencil)-2-cloro-pirimidina. Se obtiene en forma de sólido marrón pálido en un rendimiento del 54 %.

20 EM ISP (m/e) = 426,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,77 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 3

25 [4-(3-cloro-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2,4-dicloro-6-(3-cloro-bencil)-pirimidina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 2a) a partir del bromuro de 3-cloro-bencilo y 2,4,6-tricloropirimidina. Se obtiene en forma de aceite amarillo pálido en un rendimiento del 26 %.

30 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,77 (s, 1H), 7,27 – 7,43 (m, 4H), 4,14 (s, 2H).

b) 2-cloro-4-(3-cloro-bencil)-pirimidina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1d) a partir de la 2,4-dicloro-6-(3-cloro-bencil)-pirimidina. Se obtiene en un rendimiento del 31 % en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,68 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,26 – 7,42 (m, 4 H), 4,14 (s, 2H).

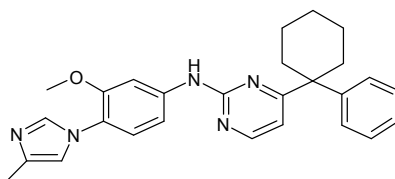
35 c) [4-(3-cloro-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-(3-cloro-bencil)-pirimidina. Se obtiene en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 55 %.

40 EM ISP (m/e) = 406,3/408,3 (100/29) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,78 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 – 7,42 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

45 Ejemplo 4

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(1-fenil-ciclohexil)-pirimidin-2-il]-amina



a) 3-dimetil-amino-1-(1-fenil-ciclohexil)-propenona

En atmósfera de nitrógeno se calienta a 110°C durante 16 h el 1-acetil-1-fenilciclohexano (101 mg, 0,5 mmoles) en dimetilacetato de la dimetilformamida (0,8 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad a presión reducida y se concentra dos veces con tolueno, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (126 mg, 98 %) en forma de semisólido amarillo que se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

5 EM ISP (m/e) = 331,4 (79) [(M+H)⁺], 275,1 (100) [(M-isobuteno +H)⁺].

b) N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato

10 A una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (5,08 g, 25,0 mmoles) en etanol (25 ml) se le añade a 20°C la cianamida (3,15 g, 75 mmoles) disuelta en agua (3,2 ml) y después una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37 % (4,9 g, 50 mmoles). Se calienta la solución a reflujo durante 3 h. Se añade más cianamida (2,1 g) en agua (2,1 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico al 37 % (2,8 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h más. Se añade a 20°C ácido nítrico acuoso del 65 % (3,5 ml, 50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 30 minutos y se filtra el precipitado formado, se lava con etanol y éter de dietilo (atención: el líquido filtrado puede contener el nitrato de etilo). Se seca el sólido a presión reducida a 20°C, obteniéndose el compuesto epigrafiado

15 (5,42 g, 58 %) en forma de sólido blanco.

EM ISP (m/e) = 246,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,17 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,40 (ancha s, 2H), 7,67 (ancha s, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

20 c) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(1-fenil-ciclohexil)-pirimidin-2-il]-amina

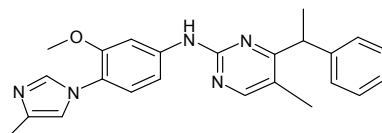
En atmósfera de nitrógeno se calientan a reflujo durante 16 h la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (74 mg, 0,20 mmoles), la 3-dimetilamino-1-(1-fenil-ciclohexil)-propenona en bruto (124 mg, 0,48 mmoles) y la trietilamina (41 mg, 0,40 mmoles) en etanol (2 ml). Se trasvasa la mezcla reaccionante con 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) a un tubo de microondas y se le añade más trietilamina (41 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 min, pero solo se obtienen trazas del producto. Por lo tanto se calienta la mezcla reaccionante a 250°C en el horno microondas, entonces se observa la descomposición del material de partida. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 mg, 7 %) en forma de sólido marrón pálido.

25 EM ISP (m/e) = 440,3 [(M+H)⁺].

30 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,27 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 – 7,39 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,20 – 1,70 (m, 6H).

35 Ejemplo 5

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[5-metil-4-(1-fenil-etil)-pirimidin-2-il]-amina



a) 1-dimetilamino-2-metil-4-fenil-pent-1-en-3-ona

40 Se agita a 110°C durante 16 h una mezcla de 2-fenil-3-pentanona (106 mg, 0,54 mmoles) y tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano (146 mg, 0,75 mmoles, 90 %). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se trata dos veces con tolueno y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (138 mg, 97 %) en forma de sólido marrón oscuro, que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

45 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,15 – 7,31 (m, 6H), 4,21 (q, 1H), 3,00 (s, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,41 (d, 3H).

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[5-metil-4-(1-fenil-etil)-pirimidin-2-il]-amina

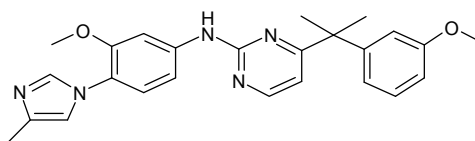
50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, 1-dimetilamino-2-metil-4-fenil-pent-1-en-3-ona y trietilamina empleando como disolvente la 1-metil-2-pirrolidona. Se efectúa la reacción en un microondas a 200°C durante 30 min. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 39 %.

EM ISP (m/e) = 400,3 (100) [(M+H)⁺].

55 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,64 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,15 – 7,32 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 4,38 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

55 Ejemplo 6

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il]-amina



a) 1-dimetilamino-4-(3-metoxi-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-(3-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona de manera similar a la descrita en el ejemplo 5a) en forma de aceite viscoso amarillo en un rendimiento del 99 % y se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 248,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,54 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,50 – 3,15 (ancha s, 6H), 1,48 (s, 3H).

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-amina

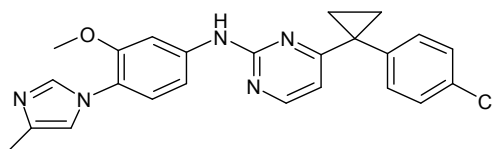
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, 1-dimetilamino-4-(3-metoxi-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ona y trietilamina empleando como disolvente la 1-metil-pirrolidina. Se efectúa la reacción en un microondas a 200°C durante 2,5 h. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso marrón en un rendimiento del 44 %.

EM ISP (m/e) = 430,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 – 6,82 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 7

4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etanona

A una solución del 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo (181 mg, 1,0 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añade por goteo a 20°C en atmósfera de nitrógeno una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano (0,5 ml, 1,5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 16 h. En un baño de hielo se añade cuidadosamente una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (1,08 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con tolueno, se extrae una vez con agua, una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (67 mg, 34 %) en forma de aceite amarillo.

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,61 (q, 2H), 1,15 (q, 2H).

b) 1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-dimetilamino-propenona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etanona de manera similar a la descrita en el ejemplo 5a) en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido en un rendimiento del 99 % y se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,52 (d, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,00 (ancha s, 3H), 2,65 (ancha s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

c) {4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

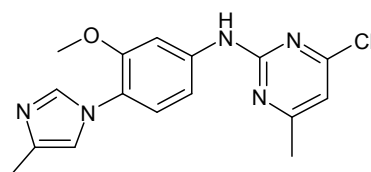
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, 1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-dimetilamino-propenona y trietilamina empleando como disolvente la 1-metil-2-pirrolidina. Se efectúa la reacción en un microondas a 200°C durante 2,5 h. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso marrón en un rendimiento del 22 %.

EM ISP (m/e) = 432,3/434,3 (100/39) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,73 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 8

4-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-ol

A una solución de etóxido sódico (724 mg, 13 mmoles) en metanol (60 ml) se le añade a 20°C en atmósfera de nitrógeno la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (2,10 g, 5,7 mmoles) y acetoacetato de etilo (2,43 g, 18,7 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 40 h. Se enfría, se vierte sobre agua y se ajusta a pH 7 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado, se lava con agua y éter de dietilo y se seca con alto vacío a 45°C durante 16 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado (146 g, 83 %) en forma de sólido blanco.

EM ISP (m/e) = 312,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,83 (ancha s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

b) (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

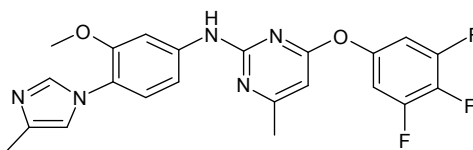
Se calienta a reflujo durante 2 h una solución de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,45 g (46,6 mmoles) en oxocloruro de fósforo (4,7 ml). Se evapora a presión reducida el exceso de oxocloruro de fósforo y se trata el residuo cuidadosamente con hielo y después, enfriando con hielo, con una solución acuosa de amoníaco del 25%. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y después con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,53 g, 100 %) en forma de sólido marrón pálido.

EM ISP (m/e) = 330,1/332,2 (100/25) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 9

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3,4,5-trifluor-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina



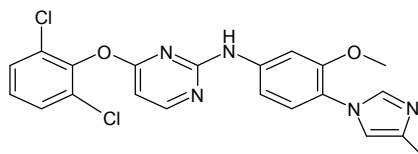
A una solución de 3,4,5-trifluorfenol (33 mg, 0,22 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) se le añade a 20°C en atmósfera de nitrógeno una dispersión de hidruro sódico al 55 % en aceite (10 mg, 0,22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min y después se le añade la (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (66 mg, 0,2 mmoles). Se calienta la mezcla en un horno microondas a 200°C durante 30 min y se vierte sobre una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Se agita la mezcla durante 15 min, se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (72 mg, 8 %) en forma de sólido marrón pálido.

EM ISP (m/e) = 442,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 10

[4-(2,6-dicloro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-cloro-6-(2,6-dicloro-fenoxi)-pirimidina

Se agita a 20°C en atmósfera de nitrógeno durante 64 h la 4,6-dicloropirimidina (149 mg, 1,0 mmoles), 2,6-dicloro-fenol (179 mg, 1,1 mmoles), carbonato potásico (166 mg, 1,2 mmoles) e yoduro sódico (7,5 mg, 0,05 mmoles) en acetónitrilo (3 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (195 mg, 71 %) en forma de sólido blanco.

EM EI (m/e) = 274,9/276,9/278,9 (100/95/50) [M⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,69 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H).

b) [4-(2,6-dicloro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

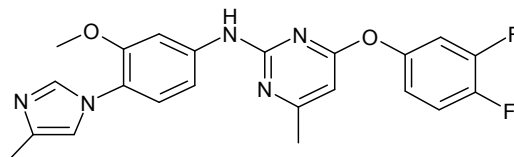
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 4-cloro-6-(2,6-dicloro-fenoxi)-pirimidina. Se obtiene en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 29 %.

EM ISP (m/e) = 442,1/444,1 (100/60) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

10 Ejemplo 11

[4-(3,4-difluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



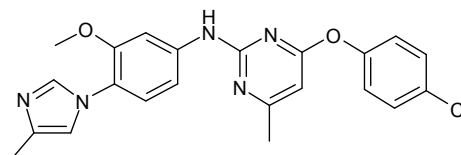
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9) a partir del 3,4-difluorfenol y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene en un rendimiento del 81 % en forma de sólido marrón pálido.

EM ISP (m/e) = 424,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,73 (s, 1H), 7,50 – 7,62 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

20 Ejemplo 12

[4-(4-cloro-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



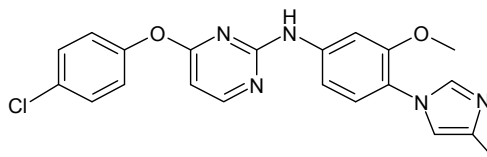
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9) a partir del 4-clorofenol y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene en un rendimiento del 73 % en forma de sólido marrón pálido.

EM ISP (m/e) = 422,1/424,2 (100/35) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

30 Ejemplo 13

[4-(4-dicloro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



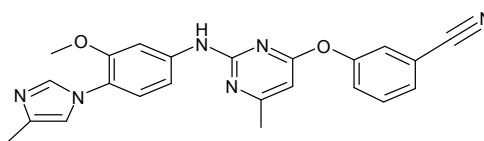
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-pirimidina. Se obtiene en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 58 %.

EM ISP (m/e) = 408,3/410,2 (100/34) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

40 Ejemplo 14

3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-iloxi}-benzonitrilo

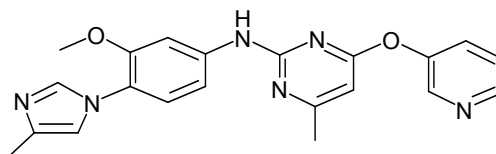


Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9) a partir del 3-hidroxi-benzonitrilo y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene en un rendimiento del 75 % en forma de sólido marrón pálido. EM ISP (m/e) = 413,4 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 – 7,71 (m, 3H), 7,51 (ancha s, 1H), 7,17 (ancha d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 15

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-amina



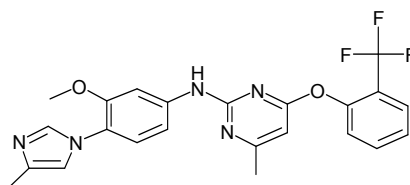
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9 a partir de la 3-hidroxi-piridina y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene en un rendimiento del 53 % en forma de sólido amarillo pálido después de purificar por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v).

15 EM ISP (m/e) = 389,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,72 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,49 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (ancha d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 16

20 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina



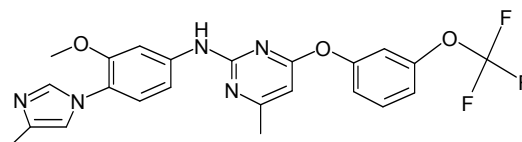
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9 a partir del 2-trifluorometil-fenol y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. En un horno microondas se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 3,5 h. Se tienen que añadir, varias veces, el fenol (en total 4,4 equivalentes) e hidruro sódico con el fin de conseguir una conversión completa. Se obtiene el compuesto epigrafiado después de purificar por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), en forma de sólido blanco en un rendimiento del 15 %.

EM ISP (m/e) = 456,2 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,75 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,12 (ancha d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 17

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

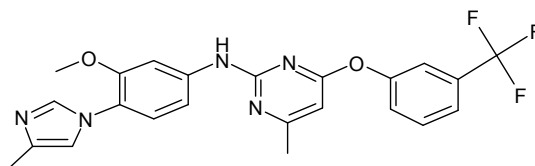


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9 a partir del 3-trifluorometoxi-fenol y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene en un rendimiento del 95 % en forma de sólido marrón pálido. EM ISP (m/e) = 472,0 (100) [(M+H)⁺].

40 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,77 (s, 1H), 7,51 – 7,63 (m, 3H), 7,28 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (ancha d, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 18

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina



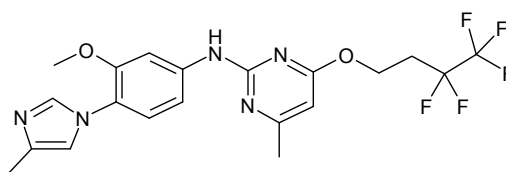
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 9 a partir del 3-trifluorometil-fenol y (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene en un rendimiento del 62 % en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

5 EM ISP (m/e) = 456,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 7,66 – 7,72 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (ancha s, 1H), 7,13 (ancha d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 19

10 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3,3,4,4,4-pentafluor-butoxi)-pirimidin-2-il]-amina

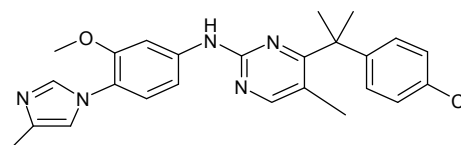


En atmósfera de argón se disuelve sodio (6,9 mg, 0,3 mmoles) con agitación y calentamiento en 3,3,4,4,4-pentafluorbutan-1-ol (676 mg, 4,0 mmoles). A esta solución se le añade la (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (66 mg, 0,20 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 16 h y después se calienta a 100°C durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se acidifica con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se extrae dos veces con éter de dietilo. Se basifica la fase acuosa con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae tres veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (59 mg, 64 %) en forma de sólido amarillo pálido.

15
20 EM ISP (m/e) = 458,1 (100) [(M+H)⁺].
RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,71 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,80 (tt, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 20

25 [4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-5-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-pentanona

A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropionitrilo (243 mg, 1,4 mmoles) en benceno (1,4 ml) se le añade lentamente a 50°C en atmósfera de nitrógeno y con agitación una solución de cloruro de etil-magnesio 2,8 M en tetrahidrofurano (1,45 ml, 4,1 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, después se enfría y se vierte sobre una solución acuosa de cloruro amónico del 10 % (4 ml). Se separa la fase orgánica y se trata con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae dos veces con benceno. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (64 mg, 20 %) en forma de aceite amarillo pálido.

35 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,41 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 2,25 (q, 2H), 1,41 (s, 6H), 0,83 (t, 3H).

b) 4-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-2,4-dimetil-pent-1-en-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-pentanona de manera similar a la descrita en el ejemplo 5a) en forma de aceite viscoso marrón en un rendimiento del 97 % y se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

45 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,27 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

c) [4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-5-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

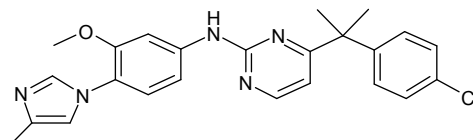
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, 4-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-2,4-dimetil-pent-1-en-3-ona y trietilamina empleando como disolvente la 1-metil-2-pirrolidona. Se efectúa la reacción en un horno microondas a 200°C durante 2,5 h. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 52 %.

5 EM ISP (m/e) = 448,1/450,1 (100/34) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 3H).

Ejemplo 21

10 {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-4-metil-pent-1-en-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-butanona de manera similar a la descrita en el ejemplo 5a) en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 73 % y se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

15 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,55 (d, 1H), 7,26 (m, 4H), 4,70 (d, 1H), 3,00 (ancha s, 3H), 2,70 (ancha s, 3H), 1,47 (s, 6H).

b) {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

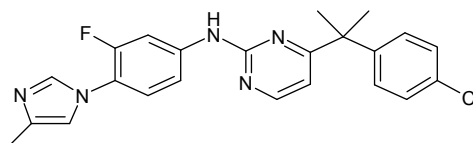
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, 4-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-4-metil-pent-1-en-3-ona y trietilamina, empleando como disolvente la 1-metil-2-pirrolidona. Se efectúa la reacción en un horno microondas a 200°C durante 2 h. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento del 20 %.

25 EM ISP (m/e) = 434,3/436,1 (100/40) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,31 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,71 (s, 6H).

Ejemplo 22

{4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



30 a) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se disuelven el 3,4-difluor-4-nitro-benceno (7,97 g, 50 mmoles), 4-metil-1H-imidazol (4,51 g, 55 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (16,16 g, 125 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente a presión reducida y se cristaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo y heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,66 g, 42 %) en forma de sólido amarillo pálido.

35 EM ISP (m/e) = 222,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

40 b) 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

Se disuelve el 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol (4,66 g, 21,1 mmoles) en una mezcla de metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). Se enfría la solución a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden el formiato amónico (6,64 g, 105 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (0,24 g) y se agita la mezcla a 20°C durante 18 h. Se filtra la mezcla a través de Celite y se lava el Celite con metanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,89 g, 97 %) en forma de sólido amarillo.

45 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,41 – 6,51 (m, 2H), 5,64 (ancha s, 2H), 2,13 (s, 3H).

50 c) N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, nitrato

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 5 días una suspensión de la 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (500 mg, 2,62 mmoles), una solución acuosa de cianamida al 50 % (249 mg, 2,96 mmoles) y ácido nítrico

acuoso del 65 % (253 mg, 2,62 mmoles) en etanol (2,6 ml). Se añaden dos veces las mismas cantidades de cianamida y ácido nítrico a la mezcla reaccionante después de 2 y 4 días, respectivamente. Se enfría la mezcla y se mantiene en reposo a 20°C durante 1 d. Se filtra el sólido precipitado (atención: el líquido filtrado puede contener el nitrato de etilo) y se lava con etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (280 mg, 36%) en forma de sólido blanco mate.

EM ISP (m/e) = 234,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,82 (ancha s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,18 (s, 1H).

d) {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-5-metil-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

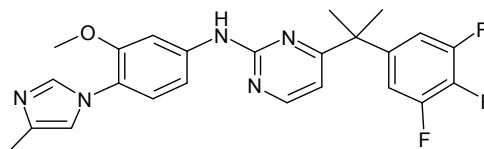
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, 4-(4-cloro-fenil)-1-dimetilamino-4-metil-pent-1-en-3-ona y trietilamina empleando como disolvente la 1-metil-2-pirrolidona. Se efectúa la reacción en un microondas a 200°C durante 2,5 h. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 52 %.

EM ISP (m/e) = 448,1/450,1 (100/34) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 3H).

Ejemplo 23

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-pirimidin-2-il}-amina



a) 2-metil-2-(3,4,5-trifluor-fenil)-propionitrilo

Se disuelve el tert-butoxido potásico (3,44 g, 30 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) y se agita en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo a 0°C el (3,4,5-trifluorfenil)-acetnitrilo (2,12 g, 12 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml). La solución vira al anaranjado y desprende calor. Se añade por goteo el yoduro de metilo (1,88 ml, 30 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml). La solución vira al marrón pálido y se agita a 20°C durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,30 g, 96 %) en forma de sólido amarillo.

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,26 (m, 2H), 1,71 (s, 6H).

b) 3-metil-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-butan-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 20a) a partir del 2-metil-2-(3,4,5-trifluor-fenil)-propionitrilo y una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano en un rendimiento del 42 %, en forma de aceite amarillo pálido.

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,24 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

c) 1-dimetilamino-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-pent-1-en-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en bruto de manera similar a la descrita en el ejemplo 5a) a partir de la 3-metil-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-butan-2-ona en forma de aceite amarillo y se emplea como material en bruto para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 272,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,58 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 3,04 (ancha s, 3H), 2,69 (ancha s, 3H), 1,44 (s, 6H).

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-pirimidin-2-il}-amina

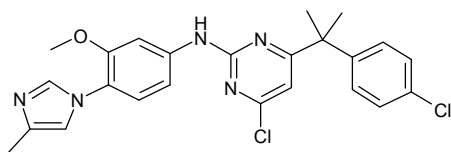
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 4c) a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato y 1-dimetilamino-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-pent-1-en-3-ona en forma de sólido marrón pálido en un rendimiento del 21 %.

EM ISP (m/e) = 454,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,77 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 – 7,28 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,69 (s, 6H).

Ejemplo 24

{4-cloro-6-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-(4-cloro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo

A una solución de 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-butanona (197 mg, 1 mmol) en carbonato de dietilo (1,32 g, 11 mmoles) se le añade en porciones a 20°C en atmósfera de nitrógeno una dispersión de hidruro sódico al 55 % en aceite mineral (91 mg, 2,1 mmoles). La mezcla reaccionante vira al amarillo y se calienta a 50°C. Una vez finalizado el desprendimiento de gas se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a 20°C, se vierte sobre agua-hielo (2 ml) y se le añade ácido acético (0,14 ml). Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo pálido (79 mg, 29 %).

RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,43 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,13 (t, 3H).

b) 6-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ol

Se disuelve el etóxido sódico (288 mg, 5,18 mmoles) en metanol (20 ml). Se le añaden a 20°C en atmósfera de nitrógeno la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (835 mg, 2,25 mmoles) y el 4-(4-cloro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (700 mg, 2,48 mmoles) disuelto en metanol (2,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 48 h. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se acidifica a pH 6 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Se extrae la mezcla con diclorometano y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido. Sigue la extracción de la fase acuosa concentrada con tetrahidrofurano hirviendo. Se concentra la fase orgánica y se reúne con el primer residuo. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (9:1 v/v). Se agita la fracción que contiene el producto con éter de dietilo durante 15 min. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (180 mg, 18 %).

EM ISP (m/e) = 450,1/452,0 (100/35) [(M+H) $^+$].

RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 – 7,69 (m, 2H), 7,33 (dd, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,93 – 7,03 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

c) {4-cloro-6-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

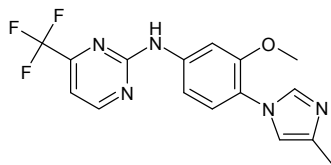
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 8b) a partir del 6-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ol. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose una espuma de color amarillo pálido (92 mg, 49 %).

EM ISP (m/e) = 368,0/470,1 (100/59) [(M+H) $^+$].

RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 10,16 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (dd, 4H), 7,26 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,69 (s, 6H).

Ejemplo 25

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



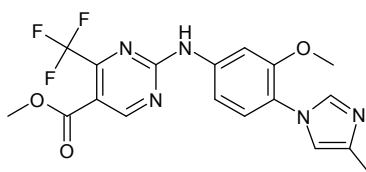
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 16 h. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 43 %.

EM ISP (m/e) = 350,3 (100) [(M+H) $^+$].

RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 10,41 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 26

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxilato de metilo



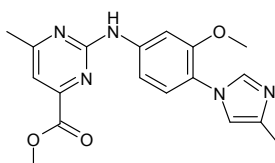
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina-5-carboxilato de metilo. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 20 %.

EM ISP (m/e) = 408,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,92 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 7,88 (ancha s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

10 Ejemplo 27

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidina-4-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-6-metil-pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido en un rendimiento del 18 %.

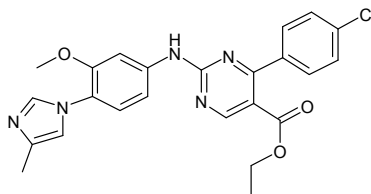
EM ISP (m/e) = 354,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,19 (s, 1H), 8,26 (ancha s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

20

Ejemplo 28

4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo



a) 3-dimetilamino-2-(4-clorometil-benzoil)-acrilato de etilo

25 Se agita a 110°C durante 2 h una mezcla de 3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (227 mg, 1,0 mmoles) y tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano (271 mg, 1,4 mmoles, del 90 %). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se trata dos veces con tolueno y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (292 mg, 99 %) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

30 EM ISP (m/e) = 282,3 [(M+H)⁺].

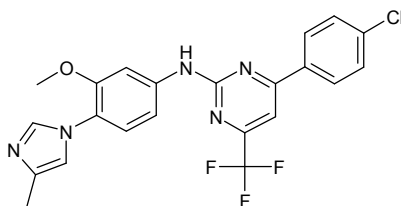
b) 4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

35 Se calienta a reflujo durante 15 h una mezcla de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (185 mg, 0,5 mmoles), 3-dimetilamino-2-(4-cloro-benzoil)-acrilato de etilo en bruto (292 mg, 1,0 mmoles), y trietilamina (0,66 ml, 4,7 mmoles) en etanol (2 ml). Se enfría la mezcla y se diluye con acetato de etilo (50 ml). Se lava la solución con una solución sat. de carbonato sódico (5 ml) y con salmuera (5 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-20 % metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (157 mg, 68 %) en forma de sólido amarillo pálido; de p.f. = 216-218°C.

40 EM ISP (m/e) = 464,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 29

[4-(4-cloro-fenil)-6-trifluormetil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

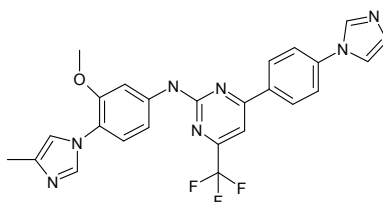


Se calienta a 78°C durante 18 h una mezcla de 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (50 mg, 0,2 mmoles), N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (74 mg, 0,2 mmoles) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmoles) en etanol (0,5 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava con una solución sat. de carbonato sódico (5 ml) y con salmuera (5 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía de columna a través de gel de sílice (5 g) empleando como eluyente acetato de etilo/0-10 % etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 11 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; de p.f. = 202-204°C.

EM ISP (m/e) = 460,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 30

[4-(4-Imidazol-1-il-fenil)-6-trifluormetil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

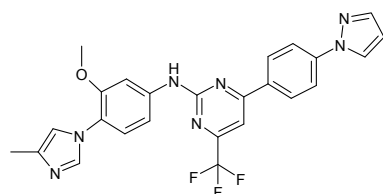


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4,4,4-trifluor-1-(4-imidazol-1-il-fenil)-butano-1,3-diona (137 mg, 0,49 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (180 mg, 0,49 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 29). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (19 mg, 8 %); de p.f. = 248-250°C.

EM ISP (m/e) = 492,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 31

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-6-trifluormetil-pirimidin-2-il]-amina



a) 4,4,4-trifluor-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-butano-1,3-diona

Se añade por goteo a 20°C durante 10 min una solución 5,4 N de metóxido sódico en metanol (3,0 ml, 16,2 mmoles) a una solución de trifluoroacetato de etilo (1,81 ml, 15,2 mmoles) en 2-etoxi-2-metil-propano (20 ml), después se añade una suspensión de la 1-(4-pirazol-1-il-fenil)-etanona (2,57 g, 13,8 mmoles) en 2-etoxi-2-metil-propano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 22 h y se vierte sobre agua-hielo (50 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se recristaliza el sólido restante en acetato de etilo/heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,47 g, 63 %) en forma de sólido blanco mate; de p.f. = 96°C.

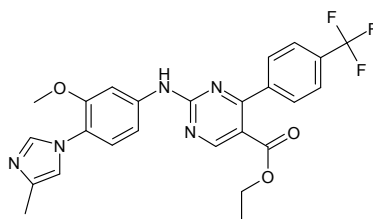
b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-6-trifluormetil-pirimidin-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4,4,4-trifluor-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-butano-1,3-diona (137 mg, 0,49 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (180 mg, 0,49 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 29). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (25 mg, 10 %); de p.f. = 252-254°C.

EM ISP (m/e) = 492,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 32

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidina-5-carboxilato de etilo



a) 3-dimetilamino-2-(4-trifluorometil-benzoil)-acrilato de etilo

Se hace reaccionar el 3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionato de etilo (130 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (151 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 316,3 [(M+H)⁺].

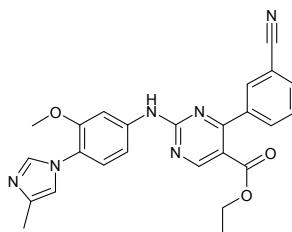
b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-dimetilamino-2-(4-trifluorometil-benzoil)-acrilato de etilo (151 mg, 0,48 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (133 mg, 0,36 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (14 mg, 6 %).

EM ISP (m/e) = 498,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 33

4-(3-ciano-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo



a) 3-dimetilamino-2-(3-ciano-benzoil)-acrilato de etilo

Se hace reaccionar el 3-oxo-3-(3-ciano-fenil)-propionato de etilo (109 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (85 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

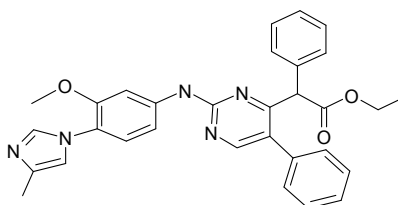
b) 4-(3-ciano-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-dimetilamino-2-(3-ciano-benzoil)-acrilato de etilo (85 mg, 0,31 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (116 mg, 0,31 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (41 mg, 29 %); de p.f. = 195-197°C.

EM ISP (m/e) = 455,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 34

{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-fenil-pirimidin-4-il}-fenil-acetato de etilo



a) 5-dimetilamino-3-oxo-2,4-difenil-pent-4-enoato de etilo

Se hace reaccionar el 3-oxo-2,4-difenil-butirato de etilo (76 mg, 0,3 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (102 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 338,4 [(M+H)⁺].

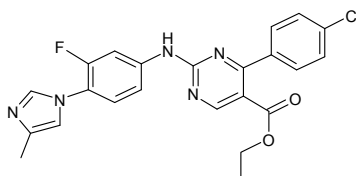
b) {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-fenil-pirimidin-4-il}-fenil-acetato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 5-dimetilamino-3-oxo-2,4-difenil-pent-4-enoato de etilo (102 mg, 0,3 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (83 mg, 0,22 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón (5 mg, 3 %); de p.f. = 84-86°C.

5 EM ISP (m/e) = 520,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 35

4-(4-cloro-fenil)-2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

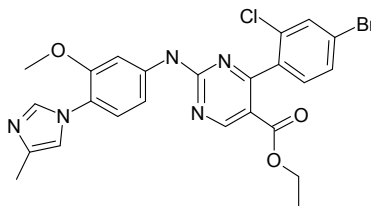


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-dimetilamino-2-(4-cloro-benzoil)-acrilato de etilo en bruto (89 mg, 0,3 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (80 mg, 0,22 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (28 mg, 28 %); de p.f. = 232-234°C.

15 EM ISP (m/e) = 452,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 36

4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo



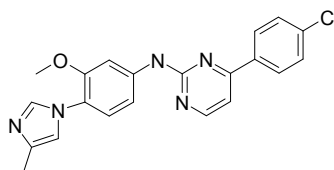
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-(4-bromo-2-cloro-benzoil)-3-dimetilamino-acrilato de etilo en bruto (50 mg, 0,14 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (43 mg, 0,12 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (50 mg) en 28 un rendimiento del %.

EM ISP (m/e) = 544,1/542,1/546,0/545,1/543,1 (100/85/39/30/26) [(M+H)⁺].

25 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,74 (ancha s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 37

[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



30 a) 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propenona

Se hace reaccionar la 1-(4-cloro-fenil)-etanona (49 mg, 0,3 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (87 mg) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

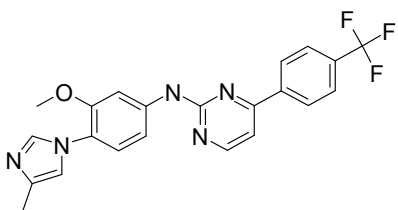
EM ISP (m/e) = 210,1 [(M+H)⁺].

35 b) [4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propenona en bruto (87 mg, 0,3 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (83 mg, 0,22 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (29 mg, 33 %); de p.f. = 202-204°C.

40 EM ISP (m/e) = 392,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 38

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina



a) 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-dimetilamino-propenona

Se hace reaccionar la 4-(trifluorometil)-acetofenona (58 mg, 0,3 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (81 mg) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 244,4 [(M+H)⁺].

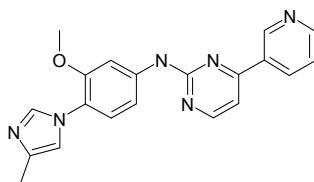
b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-dimetilamino-propenona en bruto (81 mg, 0,3 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (83 mg, 0,22 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (25 mg, 27 %).

EM ISP (m/e) = 426,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 39

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-piridin-3-il-pirimidin-2-il]-amina



a) 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona

Se hace reaccionar la 1-piridin-3-il-etanona (62 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (90 mg) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 177,1[(M+H)⁺].

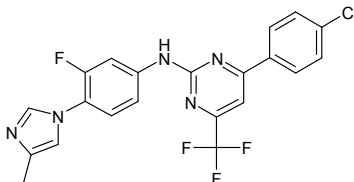
b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-piridin-3-il-pirimidin-2-il]-amina

En un tubo sellado se calienta en un horno microondas a 160°C durante 0,5 h una mezcla de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (185 mg, 0,37 mmoles), 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona en bruto (90 mg, 0,5 mmoles) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmoles) en etanol (1 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava con una solución sat. de carbonato sódico (5 ml) y con salmuera (5 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-20 % metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (62 mg, 47 %) en forma de sólido amarillo pálido; de p.f. = 204-206°C.

EM ISP (m/e) = 359,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 40

[4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

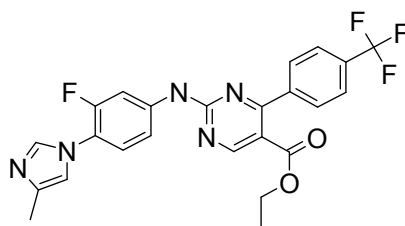


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (180 mg, 0,5 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 29). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (18 mg, 8 %); de p.f. = 248-250°C.

EM ISP (m/e) = 447,6 [(M+H)⁺].

Ejemplo 41

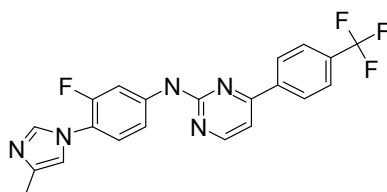
2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-5-carboxilato de etilo



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-dimetilamino-2-(4-trifluorometil-benzoil)-acrilato de etilo en bruto (142 mg, 0,45 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (121 mg, 0,34 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (128 mg, 78 %); de p.f. = 219-221°C.
EM ISP (m/e) = 486,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 42

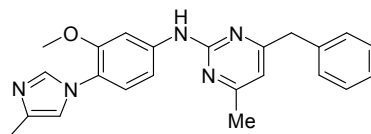
[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-dimetilamino-propenona en bruto (114 mg, 0,47 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (126 mg, 0,35 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (99 mg, 68 %); de p.f. = 196-197°C.
15 EM ISP (m/e) = 414,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 43

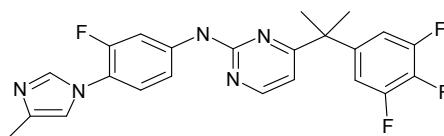
(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



- 20 a) 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina
Se disuelve la 4-bencil-2,6-dicloro-pirimidina (2,5 g, 10,5 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) en atmósfera de nitrógeno y después se trata con dimetil-cinc (2M en tolueno, 5,76 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (245 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se le añaden acetato de etilo y agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran a presión reducida. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo 9:1 v/v se obtiene el compuesto epigrafiado (1,89 g, 83 %) en forma de aceite incoloro.
25 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,35-7,24 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). EM ISP (m/e) = 219,3 (100) [(M+H)⁺].
30 b) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
Se agitan el acetato de paladio(II) (3,3 mg) y 2-(dodiclohexilfosfino)-bifenilo (11 mg) en dioxano (1,5 ml) haciendo burbujear nitrógeno a través de la solución. En un segundo matraz se desgasifica con nitrógeno una mezcla de 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (80 mg), 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (75 mg) y carbonato potásico (1,03 g) en dioxano (2 ml) y a continuación se le añade la solución del catalizador descrita previamente. Se calienta la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 30 min. Se filtra la suspensión, se lava el material insoluble con acetato de etilo, se reúnen las soluciones y se concentran a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol 19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (93 mg, 66 %) en forma de cera incolora.
35 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,84 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33-7,26 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); EM ISP (m/e) = 386,4 (100) [(M+H)⁺].
40

Ejemplo 44

[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-pirimidin-2-il]-amina



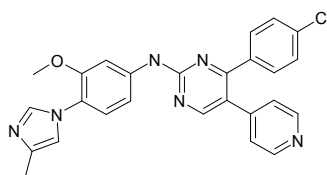
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 5b) a partir de la N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (81 mg, 0,30 mmoles) y 1-dimetilamino-4-metil-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-pent-1-en-3-ona (98 mg, 0,36 mmoles) en forma de sólido ligeramente amarillo (74 mg) en un rendimiento del 56 %.

5 EM ISP (m/e) = 442,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,0 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 45

10 [4-(4-cloro-fenil)-5-piridin-4-il-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-2-piridin-4-il-propenona

Se hace reaccionar la 1-(4-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (116 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (165 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 287,0 [(M+H)⁺].

15

b) [4-(4-cloro-fenil)-5-piridin-4-il-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-2-piridin-4-il-propenona en bruto (165 mg, aprox. 0,5 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (138 mg, 0,37 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (9 mg, 5 %).

20

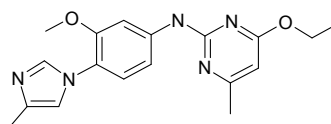
EM ISP (m/e) = 469,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,58 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 y 7,30 (2 d, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,11 (d, 2 H), 6,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

25

Ejemplo 46

(4-etoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



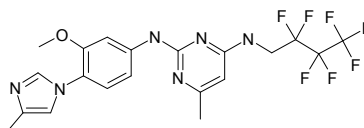
30 En un horno microondas se calienta a 160°C durante 30 min una mezcla de (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (165 mg, 0,5 mmoles) y etóxido sódico (54 mg, 0,75 mmoles) en etanol (3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se agita el residuo con éter de dietilo durante 30 min, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (139 mg, 82%).

35 EM ISP (m/e) = 340,1 [(M+H)⁺];

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, 2 H), 6,87 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,41 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

Ejemplo 47

40 N-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-butil)-N-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina



En un horno microondas se calienta a 200°C durante 1 h una mezcla de (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (66 mg, 0,20 mmoles) y 1H,1H-heptafluorbutilamina (119 mg, 0,60 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se

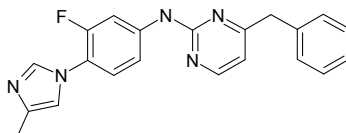
extrae la mezcla con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con agua y con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (15 mg, 13 %).

5 EM ISP (m/e) = 493,1 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,96 (s, 1 H), 6,87 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 (ancha t, 1H), 4,32 – 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ejemplo 48

10 (4-bencil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



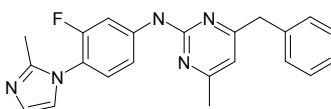
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (94 mg, 0,49 mmoles) y 4-bencil-2-cloro-pirimidina (100 mg, 0,49 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1e). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (50 mg, 29 %).

15 EM ISP (m/e) = 360,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,28(m, 8H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,025 (s, 2H), 2,30(s, 3H).

Ejemplo 49

20 (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



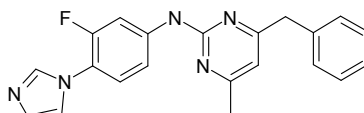
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (87 mg, 0,46 mmoles) y 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (100 mg, 0,46 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1e). Se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo (140 mg, 82 %).

25 EM ISP (m/e) = 374,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00 (dd, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 50

30 (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(3-fluor-4-imidazol-1-il-fenil)-amina



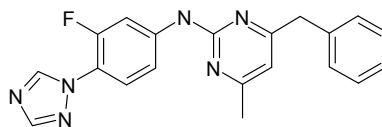
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-fluor-4-imidazol-1-il-fenilamina (81 mg, 0,46 mmoles) y 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (100 mg, 0,46 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1e). Se obtiene en forma de cera ligeramente amarilla (40 mg, 24%).

35 EM ISP (m/e) = 360,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,01 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (m, 10H), 6,54 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 51

40 (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina



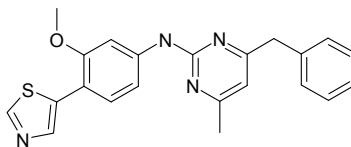
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina (81,4 mg, 0,46 mmoles) y 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (100 mg, 0,46 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1e). Se obtiene en forma de cera ligeramente amarilla (98 mg, 60 %).

45 EM ISP (m/e) = 361,0 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8,57 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 52

5 (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(3-metoxi-4-tiazol-5-il-fenil)-amina



a) 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-tiazol

En un vial de microondas se pasa una corriente de argón a través de una mezcla de 2-bromo-5-nitroanisol (300 mg, 1,27 mmoles), acetato potásico (188 mg, 1,90 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (74 mg, 0,634 mmoles) en 4 ml dimetilacetamida. Se añade el tiazol (459 μl , 6,34 mmoles), se sella el tubo y se calienta la mezcla a 160°C durante 1 h en un horno microondas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Se somete el material residual a cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (177 mg, 59 %); de p.f. = 125-128°C.

EM ISP (m/e) = 237,1 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 4,08 (s, 3H), (%). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 155,5, 154,7, 148,0, 143,1, 132,0, 128,7, 126,9, 116,42, 106,7, 56,3.

20 b) 3-metoxi-4-tiazol-5-il-fenilamina

Se agita a la temperatura de reflujo durante 75 min una suspensión de 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-tiazol (160 mg, 0,68 mmoles) y dicloruro estannoso (655 mg, 3,39 mmoles) en etanol (10 ml). Se concentra la solución amarilla a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava esta solución sucesivamente con hidróxido sódico acuoso 2N y con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Se tritura el material residual con diclorometano, se separa por filtración el material insoluble y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (128 mg, 92%) en forma de aceite anaranjado.

EM ISP (m/e) = 206,9 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8,68 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,31-6,36 (m, 2H), 3,89 (ancha s, 5H).

30 c) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(3-metoxi-4-tiazol-5-il-fenil)-amina

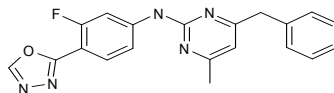
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-tiazol-5-il-fenilamina (118 mg, 0,57 mmoles) y 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (125 mg, 0,57 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1e). Se obtiene en forma de cera incolora (70 mg, 32 %).

EM ISP (m/e) = 389,4 [(M+H) $^+$].

35 RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8,72 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 53

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(3-fluor-4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-amina



40 a) 4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-amino-2-fluor-benzoato de metilo (480 mg, 2,84 mmoles) y 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (620 mg, 2,84 mmoles) de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 1e). Se obtiene un sólido blanco (840 mg, 84 %); de p.f. = 148-151°C.

45 EM ISP (m/e) = 352,4 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,12 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

b) hidrazida del ácido 4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-benzoico

50 Se agita a 90°C durante 6 h una mezcla de 4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-benzoato de metilo (420 mg, 1,20 mmoles) e hidrazina monohidratada (1,4 ml, 28,8 mmoles) en etanol (9 ml). Se enfría a 20°C, se forma un precipitado blanco, que se aísla por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (345 mg, 82 %) en forma de sólido blanco; de p.f. = 191-193°C.

EM ISP (m/e) = 352,4 [(M+H) $^+$].

55 RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) = 10,0 (s, 1H), 9,25 (ancha s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,48 (d, 2H) 7,33 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

c) 4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(3-fluor-4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-amina

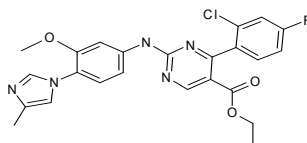
En un horno microondas se calienta a 200°C durante 2 h una suspensión de la hidrazida del ácido 4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-benzoico (98 mg, 0,28 mmoles) en ortofornato de trimetilo (2,0 ml, 17,9 mmoles) y después a 230°C durante 5,5 h. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (95:5 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (60 mg, 60 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; de p.f. = 153-156°C.

EM ISP (m/e) = 362,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,48 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,29 (m, 6H), 6,58 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 54

4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo



a) 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetil-amino-propenona

Se hace reaccionar el 3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (42 mg, 0,17 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetil-amino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (51 mg) en forma de sólido blanco, que se emplea directamente para el paso siguiente; de p.f. = 100-101°C.

b) 4-(2-cloro-4-fluor-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

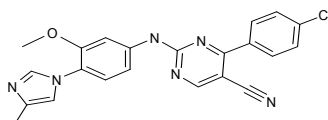
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-(2-cloro-4-fluor-benzoil)-3-dimetil-amino-acrilato de etilo en bruto (50 mg, 0,17 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (51 mg, 0,14 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (14 mg, 21 %).

EM ISP (m/e) = 482,2/484,2/483,1 (100/39/27)[(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Ejemplo 55

4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

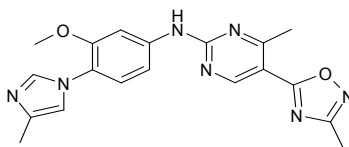


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-(4-cloro-benzoil)-3-dimetil-amino-acrilonitrilo en bruto (50 mg, 0,21 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (66 mg, 0,18 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (10 mg, 14 %).

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,75 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 3H);

Ejemplo 56

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina



a) 4-dimetil-amino-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-but-3-en-2-ona

Se hace reaccionar la 1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-propan-2-ona (224 mg, 1,6 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetil-amino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (313 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 196,1[(M+H)⁺].

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-dimetilamino-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-but-3-en-2-ona en bruto (313 mg, 1,6 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (297 mg, 0,8 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (142 mg, 47%).

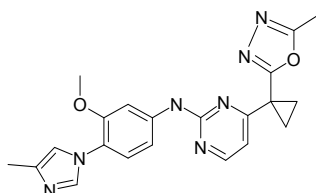
5 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); EM ISP (m/e) = 378,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 57

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-pirimidin-2-il}-amina

10

15



a) 1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-etanona

Se agita a 60°C durante 16 h una mezcla de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-propan-2-ona (312 mg, 2,2 mmoles), 1,2-dibromo-etano (0,25 ml, 2,85 mmoles) y carbonato potásico (770 mg, 5,6 mmoles) en acetona (5 ml). Se separa por filtración el material insoluble y se diluye el líquido filtrado con acetato de etilo (30 ml). Se lava la solución con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-100 % acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (75 mg, 20 %) en forma de aceite amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 167,3 [(M+H)⁺].

20

25

b) 3-dimetilamino-1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-propenona

Se hace reaccionar la 1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-etanona (75 mg, 0,45 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (118 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

30

EM ISP (m/e) = 222,3 [(M+H)⁺].

c) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-pirimidin-2-il}-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-dimetilamino-1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-propenona en bruto (118 mg, aprox. 0,45 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (149 mg, 0,4 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (31 mg, 17 %).

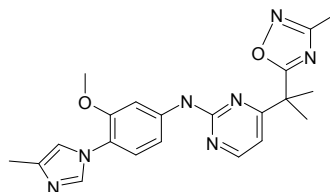
35

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); EM ISP (m/e) = 404,5 [(M+H)⁺].

40

Ejemplo 58

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-pirimidin-2-il}-amina



a) 3-metil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butan-2-ona

45

Se añade el yoduro de metilo (0,375 ml, 6 mmoles) a una mezcla de 1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-propan-2-ona (0,84 g, 6 mmoles) y carbonato potásico (4,15 g, 30 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) y se agita la mezcla a 20°C durante 12 h. Se separa por filtración el material insoluble y se diluye el líquido filtrado con diclorometano. Se lava la solución con ácido clorhídrico 1 N y con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se somete el aceite residual a cromatografía de columna a través de gel de sílice. Se eluye sucesivamente con heptano/0-20 % acetato de etilo el compuesto epigrafiado 3-metil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butan-2-ona (181 mg, 18 %), que se obtiene en forma de aceite incoloro, Rf 0,4 (SiO₂, acetato de etilo/heptano 1:1), EM ISP (m/e) = 169,1 [(M+H)⁺]; 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butan-2-ona (296 mg, 32%), que se obtiene en forma de aceite incoloro, Rf 0,2 (SiO₂, acetato de etilo/heptano 1:1), EM ISP (m/e) = 155,1 [(M+H)⁺]; y 3-hidroxi-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butan-2-ona (204 mg, 20 %), que se obtiene en forma de aceite incoloro, Rf 0,1 (SiO₂, acetato de etilo/heptano 1:1), EM ISP (m/e) = 171,1 [(M+H)⁺].

50

55

b) 1-dimetilamino-4-metil-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pent-1-en-3-ona

Se hace reaccionar la 3-metil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butan-2-ona (101 mg, 0,6 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (140 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

5 EM ISP (m/e) = 224,4 [(M+H)⁺].

c) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-[1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-pirimidin-2-il]-amina

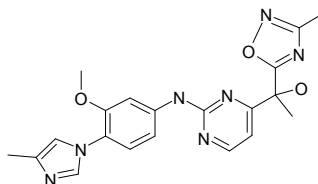
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-dimetilamino-4-metil-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pent-1-en-3-ona en bruto (140 mg, 0,6 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (186 mg, 0,5 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (31 mg, 13 %).

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (ancha s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (s, 6H); EM ISP (m/e) = 406,1 [(M+H)⁺].

15 Se obtiene como producto secundario la 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-isobutiramida (20 mg, 9 %) (véase el ejemplo 60).

Ejemplo 59

1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etanol



20 a) 1-dimetilamino-4-hidroxi-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pent-1-en-3-ona

Se hace reaccionar la 3-hidroxi-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butan-2-ona (véase el ejemplo 58 a) (102 mg, 0,6 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (138 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

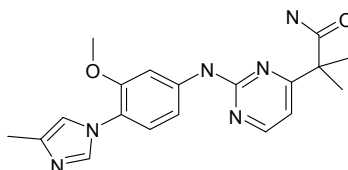
25 EM ISP (m/e) = 226,3[(M+H)⁺].

b) 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etanol

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-dimetilamino-4-metil-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pent-1-en-3-ona en bruto (138 mg, 0,6 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (185 mg, 0,5 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (32 mg, 16 %); RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); EM ISP (m/e) = 408,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 60

2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-isobutiramida



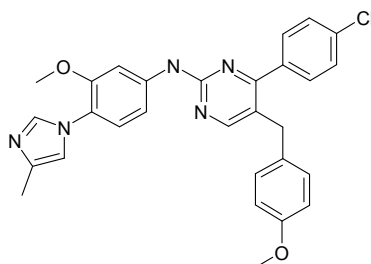
Se aísla el compuesto epigrafiado como producto secundario de la obtención del ejemplo 58 (véase el ejemplo 58c)). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido.

40 EM ISP (m/e) = 367,1 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,16 y 5,44 (2 anchas s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Ejemplo 61

45 [4-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-2-(4-metoxi-bencil)-propenona

Se hace reaccionar la 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona (137 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (172 mg) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

EM ISP (m/e) = 330,4 [(M+H)⁺].

b) 4-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4- metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

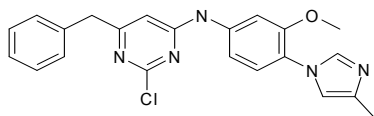
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-2-(4-metoxi-bencil)-propenona en bruto (172 mg, 0,5 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (137 mg, 0,37 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 39b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (38 mg, 20 %).

EM ISP (m/e) = 512,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 y 7,41 (2 d, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 62

(6-bencil-2-cloro-pirimidin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



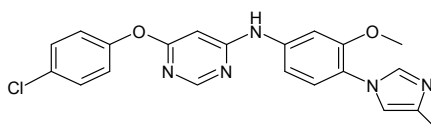
En atmósfera de nitrógeno se disuelven el acetato de paladio (2,7 mg, 0,012 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (8,5 mg, 0,024 mmoles) en dioxano (1 ml) con agitación. Después de agitar esta solución durante 10 min se añade a una suspensión de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles), 4-bencil-2,6-dicloropirimidina (71,7 mg, 0,3 mmoles) y carbonato potásico (829 mg, 6 mmoles) en dioxano (1,7 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 20°C, se vierte sobre agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,0 mg, 24 %) en forma de sólido amarillo.

EM ISP (m/e) = 406,3/408,3 (100/50) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,20 – 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 63

[6-(4-cloro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-pirimidina

Se agitan la 4,6-dicloropirimidina (149 mg, 1 mmol), 4-clorofenol (135 mg, 1,05 mmoles), carbonato potásico (166 mg, 1,2 mmoles) e yoduro sódico (7,5 mg, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) a 20°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrae la mezcla con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene el compuesto epigrafiado (224 mg, 93 %) en forma de sólido amarillo pálido.

EM EI (m/e) = 240,1/242,0 (100/55) [M⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, 2H).

b) [6-(4-cloro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

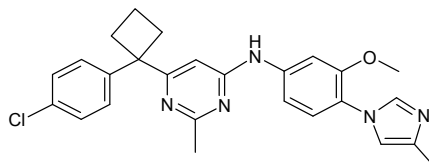
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-pirimidina y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina de manera similar a la descrita en el ejemplo 62 calentando la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 2,5 h. Se obtiene en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 18 %.

5 EM ISP (m/e) = 408,3/410,2 (100/34) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 – 7,54 (m, 3H), 7,25 – 7,32 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 64

10 {6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-metil-pirimidin-4-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-oxopropionato de metilo

15 Se añade el hidruro sódico (1,86 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 46,5 mmoles) a una solución de 1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]etanona (4,18 g, 20,0 mmoles) y de carbonato de dimetilo (8,4 ml, 99,6 mmoles) en dioxano (20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h, se enfría en un baño de agua-hielo y se trata por goteo con una solución acuosa 1 M de hidrogenosulfato sódico (50 ml). Se reparte la mezcla, que ahora contiene un grueso precipitado, entre éter de dietilo y agua. Se lava la fase orgánica con una solución sat. de hidrogenocarbonato sódico y con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-10 % acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,45 g, 79 %) en forma de aceite amarillo pálido.

b) 6-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilpirimidin-4-ol

25 A una solución de clorhidrato de acetamida (0,617 g, 6,53 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade el tert-butóxido potásico (0,80 g, 6,54 mmoles) y después el 3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-oxopropionato de metilo (1,34 g, 5,02 mmoles). Se agita la mezcla a 20°C durante 16 h, después se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua, se basifica con la adición de 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 % y se lava con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter de dietilo. Se lava este extracto etéreo con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,04 g, 75 %) en forma de espuma sólida; de p.f. = 130-140°C. EM ISP (m/e) = 275 [(M+H)⁺].

c) 4-cloro-6-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilpirimidina

35 Al 6-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilpirimidin-4-ol (1,00 g, 3,65 mmoles) se le añade el oxiclورو de fósforo (10 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 20°C y se vierte sobre agua-hielo (55 ml). Se añade diclorometano, se neutraliza la mezcla con una solución acuosa de hidróxido sódico del 32 %. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución 0,1 N de hidróxido sódico y con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (95:5 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,91 g, 85 %) en forma de sólido blanco mate; de p.f. = 96-98 °C.

40 EM ISP (m/e) = 293 [(M+H)⁺].

d) {6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-metil-pirimidin-4-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

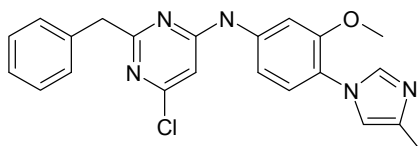
45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 62 a partir de la 4-cloro-6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-metil-pirimidina y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina. Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 81 % después de la cromatografía de columna del producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v).

EM ISP (m/e) = 460,3/462,2 (100/44) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,57 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,78 – 2,99 (m, 2H), 2,50 – 2,62 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,79 – 1,99 (m, 2H).

Ejemplo 65

(2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



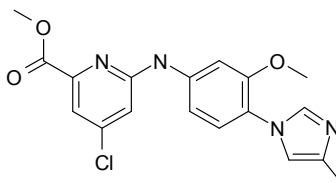
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 62 a partir de la 2-bencil-4,6-dicloro-pirimidina y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina. Se obtiene en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 48 % después de la cromatografía de columna del producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (98:2 y después 95:5 v/v).

5 EM ISP (m/e) = 406,3/408,4 (100/26) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,32 (d, 4H), 7,18 – 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 66

10 2-cloro-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-isonicotinato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir del metil-2,6-dicloro-isonicotinato (64 mg, 0,3 mmoles) y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se obtiene en forma de sólido amarillo (40 mg, 36 %) después de la cromatografía de columna del producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v).

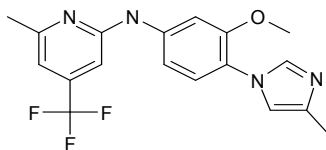
15 EM ISP (m/e) = 373,2/375,2 (100/42) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

20

Ejemplo 67

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(6-metil-4-trifluorometil-piridin-2-il)-amina



25

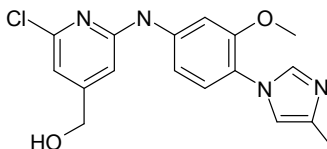
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)piridina (59 mg, 0,3 mmoles) y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (75 mg, 69%) después de la cromatografía de columna del producto de reacción en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v).

35 EM ISP (m/e) = 363,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,63 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 68

40 {2-cloro-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-piridin-4-il}-metanol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir del 2,6-dicloropiridina-4-metanol (53 mg, 0,3 mmoles) y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (25 mg, 24 %) después de la cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (9:1 v/v).

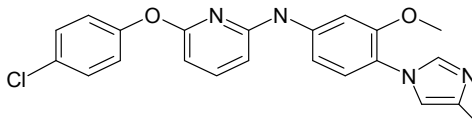
45 EM ISP (m/e) = 345,2/347,1 (100/39) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,57 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

50

Ejemplo 69

[6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-pirimidina

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 10a) a partir de la 4,6-dicloro-pirimidina (149 mg, 1,0 mmoles) y 4-clorofenol (129 mg, 1,05 mmoles). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (224 mg, 93 %).

EM EI (m/e) = 240,1/242,0 (100/55) $[M^+]$.

RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 8,66 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, 2H).

10 b) [6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

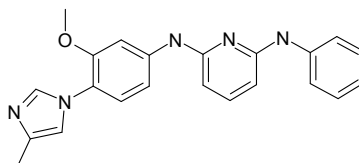
Se obtiene el compuesto epigrafiado de manera similar a la descrita en el ejemplo 1e) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles) y 4-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-pirimidina (90 mg, 0,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 1 h. Se obtiene en forma de sólido amarillo (48 mg, 39 %) después de la cromatografía del producto de reacción en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (9:1 v/v).

EM ISP (m/e) = 407,2/409,3 (100/31) $[(M+H)^+]$.

15 RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 9,37 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

20 Ejemplo 70

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-fenil-piridina-2,6-diamina



a) (6-cloro-piridin-2-il)-fenil-amina

25 Se agita en atmósfera de argón a 20°C durante 10 min una mezcla de acetato de paladio(II) (303 mg; 1,35 mmoles) y rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (842 mg; 1,35 mmoles) en tolueno (10 ml) y se vierte sobre una mezcla de 2,6-dicloroanilina (2,0 g; 13,5 mmoles), anilina (1,51 g; 16,2 mmoles) y carbonato potásico (37,4 g; 270 mmoles) en 140 ml de tolueno. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se enfría la suspensión resultante, se filtra y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Por cromatografía de columna del residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (4:1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,5 g, 54 %)

30 en forma de aceite anaranjado.

EM ISP (m/e) = 205,1 (100)/ 207,1 (30) $[(M+H)^+]$.

RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,50-7,25 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 6,74 (dd, 2H), 6,58 (ancha s, 1H).

b) N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-fenil-piridina-2,6-diamina

35 Se agita en atmósfera de argón a 20°C durante 10 min una mezcla de acetato de paladio(II) (4 mg; 0,02 mmoles) y (2-bifenil)diciclohexilfosfina (14 mg; 0,04 mmoles) en dioxano (5 ml). Se añaden la (6-cloro-piridin-2-il)-fenil-amina (100 mg; 0,5 mmoles), 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (99 mg; 0,5 mmoles) y carbonato potásico (1,35 g; 10 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de argón durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-20% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (42 mg, 23 %) en forma de sólido ligeramente amarillo.

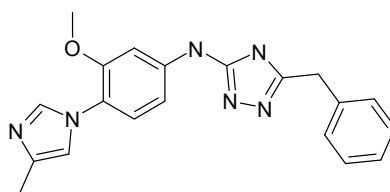
EM ISP (m/e) = 372,2 (100) $[(M+H)^+]$.

40 RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 9,06 (ancha s, 1H), 8,85 (ancha s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,23 (t, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,27 (dd, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

45

Ejemplo 71

(5-bencil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se agita a 20°C durante 16 h una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (203 mg, 1 mmol) y de 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (263 mg, 1,1 mmoles) en diclorometano (10 ml), obteniéndose una solución anaranjada. Se concentra la solución a presión reducida hasta ¼ de su volumen y se somete a cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (95:5 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (230 mg, 94 %) en forma de aceite amarillo que solidifica en reposo.

EM ISP (m/e) = 246,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

Se disuelve el 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol (227 mg, 0,93 mmoles) en tetrahidrofurano (2,3 ml). Se hace burbujear a 0°C amoníaco gaseoso a través de la solución durante 5 min. Precipita un sólido. Se agita la suspensión a 20°C durante 16 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita el residuo con éter de dietilo durante 30 min. Se separa el sólido por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (170 mg, 70 %) en forma de sólido amarillo pálido.

EM ISP (m/e) = 263,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,84 (s, 1H), 7,90 - 7,20 (ancha s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

c) (5-bencil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

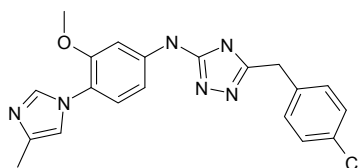
Se trata una solución de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (400 mg, 1,52 mmoles) en acetona (25 ml) con yodometano (0,14 ml, 2,29 mmoles) y se agita a 20°C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve de nuevo la S-metil-isotiourea en bruto en etanol (25 ml). Se añade la hidrazida del ácido fenilacético (252 mg, 1,52 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h en atmósfera de argón. Se enfría a 20°C, se le añade una solución 2 N de hidróxido sódico (5 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h. Se enfría a 20°C, se ajusta la mezcla a pH 7 mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose un semisólido pegajoso, que se tritura en éter de dietilo (3 ml). Por filtración se obtiene el compuesto epigrafiado (146 mg, 27 %) en forma de sólido grisáceo.

EM ISP (m/e) = 361,5 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13,5 (ancha s, 1H), 9,31 (ancha s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 5H), 7,12 (qa, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 72

[5-(4-cloro-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



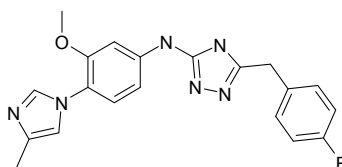
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 71c) a partir de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (150 mg, 0,57 mmoles) y la hidrazida del ácido (4-cloro-fenil)-acético (116 mg, 0,57 mmoles). Se obtiene en forma de sólido parduzco (36 mg, 16%) después de cromatografiar el producto de reacción en bruto a través de gel de sílice modificado con amino (Merck, HPTLC gel de sílice 60 NH2F254S) empleando como eluyente acetato de etilo.

EM ISN (m/e) = 393,3 (100) [(M-H)].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13,2 (muy ancha s, 1H), 9,50 (ancha s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (qa, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 73

[5-(4-fluor-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



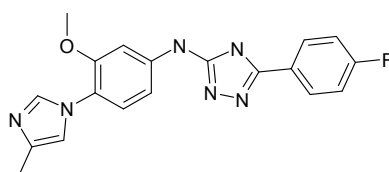
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 71c) a partir de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (200 mg, 0,76 mmoles) y la hidrazida del ácido (4-fluor-fenil)-acético (141 mg, 0,76 mmoles). Se obtiene en forma de sólido grisáceo (21 mg, 7 %).

5 EM ISP (m/e) = 379,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13,1 (ancha s, 1H), 9,32 (ancha s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 74

10 [5-(4-fluor-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



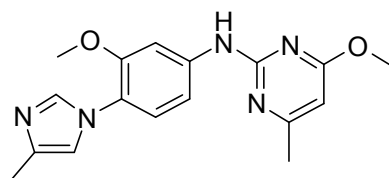
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 71c) a partir de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (250 mg, 0,95 mmoles) y la 4-fluor-benzohidrazida (162 mg, 0,95 mmoles). Se obtiene en forma de sólido parduzco (41 mg, 12 %).

15 EM ISP (m/e) = 365,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13,85 (ancha s, 1H), 9,56 (ancha s, 1H), 8,01 (t, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,50 – 7,25 (m, 2H), 7,19 (ancha s, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 75

20 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-amina



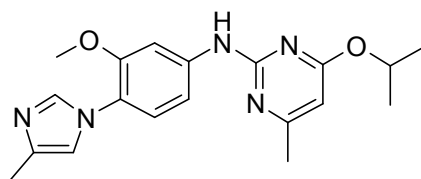
En un horno microondas se calienta a 160°C durante 30 min una mezcla de (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (99 mg, 0,3 mmoles) y metóxido sódico (25 mg, 0,45 mmoles) en metanol (3 ml).

25 Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (30 mg, 31%). EM ISP (m/e) = 326,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

30

Ejemplo 76

(4-isopropoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

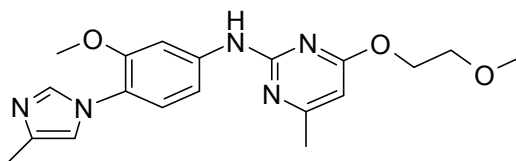


35 En atmósfera de nitrógeno se disuelve el sodio (10 mg, 0,45 mmoles) en isopropanol (1 ml) calentando y agitando. Se le añade la (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (99 mg, 0,3 mmoles) y se calienta la suspensión a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía

de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano / metanol (19:1 v/v). Se purifica la fracción que contiene el producto por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (25 mg, 24%). EM ISP (m/e) = 354,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,36 (sept, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ejemplo 77

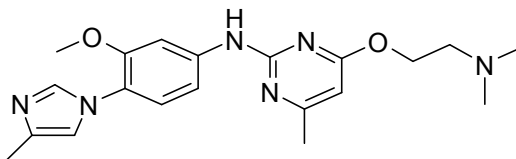
[4-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



En atmósfera de nitrógeno se disuelve sodio (10 mg, 0,45 mmoles) en 2-metoxietanol (0,95 ml). Se añade la (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (99 mg, 0,3 mmoles) y se calienta la suspensión a 100°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (41 mg, 37%). EM ISP (m/e) = 370,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,51 (dd, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 78

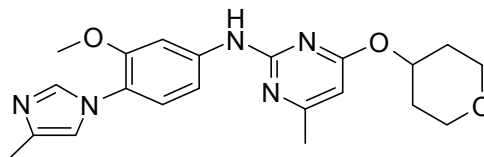
[4-(2-dimetilamino-etoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



En atmósfera de nitrógeno se disuelve sodio (10 mg, 0,45 mmoles) en 2-dimetilaminoetanol (0,92 ml). Se añade la (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (99 mg, 0,3 mmoles) y se calienta la suspensión a 100°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano / metanol / solución acuosa saturada de amoniaco (19:1:0,2 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso marrón (37 mg, 33%). EM ISP (m/e) = 383,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 79

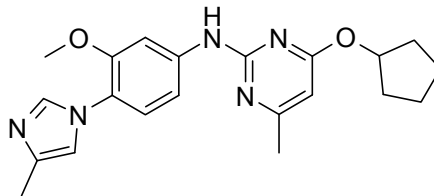
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-amina



En atmósfera de nitrógeno se disuelve el sodio (10 mg, 0,45 mmoles) con agitación y calentamiento (100°C durante 3 horas) en tetrahidro-4H-piran-4-ol (0,99 ml). Se le añade la (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (99 mg, 0,3 mmoles) y se calienta la suspensión a 100°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (13 mg, 11%). EM ISP (m/e) = 396,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

Ejemplo 80

(4-ciclopentiloxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



5 a) 2-cloro-4-ciclopentiloxi-6-metil-pirimidina y 4-cloro-2-ciclopentiloxi-6-metil-pirimidina

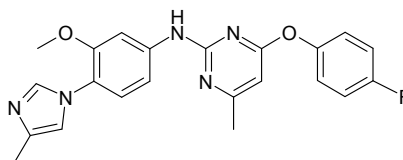
A una solución de ciclopentanol (86 mg, 1,0 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno tert-butilato potásico (126 mg, 1,1 mmoles). Se añade la 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (166 mg, 1,0 mmoles) a esta solución y se agita la mezcla reaccionante durante 3 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro como mezcla 1:1 de regioisómeros (116 mg, 55%). EM ISP (m/e) = 213,1/215,5 (14/3) [(M+H)⁺], 145,0/147,0 (100/41) [(M-ciclopenteno+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,81 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,45 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,58 – 2,04 (m, 16H).

15 b) (4-ciclopentiloxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se disuelven el acetato de paladio (7,1 mg, 0,03 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (23,1 mg, 0,64 mmoles) en dioxano (3,6 ml) y se agitan durante 10 minutos. Se añaden el tert-butilato sódico (59 mg, 0,6 mmoles), la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (81 mg, 0,4 mmoles) y una mezcla 1:1 de 2-cloro-4-ciclopentiloxi-6-metil-pirimidina y 4-cloro-2-ciclopentiloxi-6-metil-pirimidina (94 mg, 0,44 mmoles) y en un horno microondas se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 minutos. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (56 mg, 37%). EM ISP (m/e) = 380,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,75 – 2,00 (m, 6H), 1,60 – 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 81

30 [4-(4-fluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



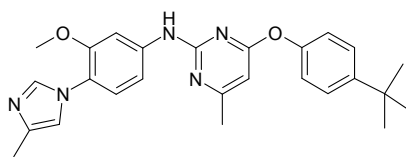
a) Se disuelven el 2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-6-metil-pirimidina-4-fluorfenol (103 mg, 0,92 mmoles) y tert-butilato potásico (113 mg, 1,0 mmoles) en 7 ml de tetrahidrofurano. Se añade la 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (150 mg, 0,92 mmoles) y se agita la mezcla a 20°C durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla con éter de dietilo. Por cromatografía del producto de reacción en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (150 mg, 68 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,50-7,40 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,57 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

40 b) [4-(4-fluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se disuelven el acetato de paladio (7 mg, 0,03 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (22 mg, 0,06 mmoles) en 2,5 ml de dioxano y se agitan a 20°C en atmósfera de argón durante 10 minutos. Se añade el tert-butilato sódico (57 mg, 0,59 mmoles) y después la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (80 mg, 0,39 mmoles) y 2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-6-metil-pirimidina (115 mg, 0,48 mmoles). Se calienta la mezcla resultante en el horno microondas a 200°C durante 20 minutos. Se añade diclorometano, se filtra el material insoluble y se purifica la solución resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente el acetato de etilo. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (50 mg, 31 %). EM ISP (m/e) = 406,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,58 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (dxd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 82

50 [4-(4-tert-butil-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-(4-tert-butyl-fenoxi)-2-cloro-6-metil-pirimidina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 a) a partir del 4-t-butilfenol y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en un rendimiento del 51 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

5

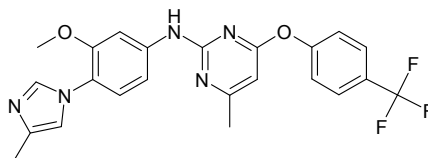
b) [4-(4-tert-butyl-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 4-(4-tert-butyl-fenoxi)-2-cloro-6-metil-pirimidina en un rendimiento del 39 %. EM ISP (m/e) = 444,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,58 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (dxd, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

10

Ejemplo 83

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(4-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina



a) 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 a) a partir del 4-trifluormetilfenol y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en un rendimiento del 56 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

15

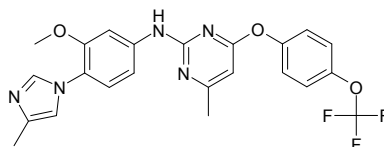
b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(4-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidina en un rendimiento del 29 %. EM ISP (m/e) = 456,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (ancha s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,05 (ancha s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,37 (dxd, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

20

Ejemplo 84

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina



a) 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 a) a partir del 4-trifluormetoxifenol y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en un rendimiento del 60 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,28 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

30

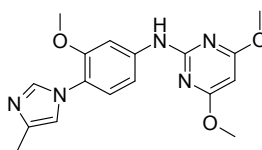
b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidina en un rendimiento del 13 %. EM ISP (m/e) = 472,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44 (s, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,01 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

35

Ejemplo 85

(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



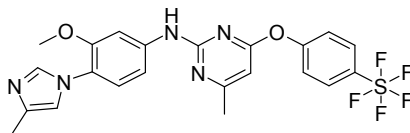
40

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, empleando carbonato potásico como base. Se aísla el compuesto epigrafiado en un rendimiento

del 52 %. EM ISP (m/e) = 342,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70-7,55 (ancha m, 2H), 7,35-7,20 (ancha m, 3H), 7,04 (ancha s, 1H), 3,92 (ancha s, 6H), 3,81 (ancha s, 3H), 2,14 (ancha s, 3H).

Ejemplo 86

5 [4-(4-pentafluortio-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



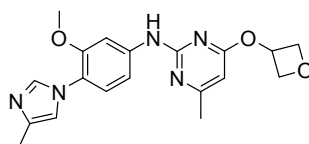
a) 2-cloro-4-metil-6-(4-pentafluortio-fenoxi)-pirimidina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 a) a partir del 4-pentafluortiofenol y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en un rendimiento del 55 %. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,83 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

10 b) [4-(4-pentafluortio-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-metil-6-(4-pentafluortio-fenoxi)-pirimidina en un rendimiento del 23 %. EM ISP (m/e) = 514,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,82 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (dxd, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 87

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(oxetan-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-amina

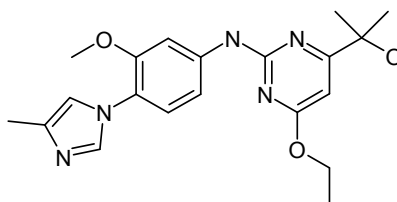


20 a) 2-cloro-4-metil-6-(oxetan-3-iloxi)-pirimidina
Se trata una solución de oxetan-3-ol (173 mg, 2,34 mmoles) en 5 ml de tetrahidrofurano con tert-butilato potásico (288 mg, 2,57 mmoles) y se agita a 20°C durante 10 minutos. Se añade la 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (381 mg, 2,34 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 20°C durante 2 horas. Se añade agua, se extrae con acetato de etilo y se cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente heptano / acetato de etilo 7:3 v/v, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta (206 mg, 44%). EM ISP (m/e) = 201,2 (33) [(M+H)⁺].

25 b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(oxetan-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-amina
Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-metil-6-(oxetan-3-iloxi)-pirimidina, empleando como base el carbonato potásico. Se aísla el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 27 %. EM ISP (m/e) = 368,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,62 (ancha s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,41 (dxd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 88

35 2-(6-etoxi-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-propan-2-ol



40 a) 2-cloro-6-etoxi-pirimidina-4-carboxilato de etilo
Se agita a 60°C durante 4 h una mezcla de 2,4-dicloropirimidina-6-carboxilato de metilo (2,07 g, 10,0 mmoles) y tert-butóxido potásico (1,12 g, 10,0 mmoles) en etanol (50 ml). Se enfría la mezcla, se separa el material insoluble material por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se reparte el residuo aceitoso entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,98 g, 43%) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 231,1 [(M+H)⁺].

45 b) 2-(2-cloro-6-etoxi-pirimidin-4-il)-propan-2-ol
A una solución de 2-cloro-6-etoxi-pirimidina-4-carboxilato de etilo (460 mg, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade a 0°C durante 2 min una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano (1,67 ml, 5,0

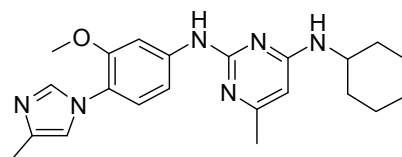
mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y después durante 1,5 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de carbonato sódico (10 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-15% acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (223 mg, 53%) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 217,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,72 (s, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,43 (t, 3H).

c) 2-[6-etoxi-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

En un tubo sellado se calienta en un horno microondas a 170°C durante 45 min una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (102 mg, 0,5 mmoles), 2-(2-cloro-6-etoxi-pirimidin-4-il)-propan-2-ol (108 mg, 0,5 mmoles) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (0,025 ml) en etanol (0,8 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (50 ml), y se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 10%) en forma de espuma amarilla. EM ISP (m/e) = 384,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,20, 7,78, 7,75 y 7,63 (4 d, 4 x 2H), 7,31 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Ejemplo 89

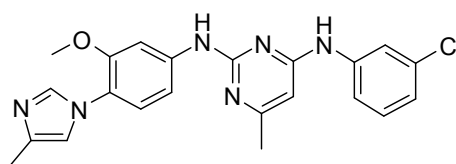
N4-ciclohexil-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina



En un horno microondas se calienta a 200°C durante 30 min una solución de (4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (66 mg, 0,2 mmoles) y ciclohexilamina (60 mg, 0,6 mmoles) en N-metilpirrolidona (2 ml). Se añade más ciclohexilamina (60 mg, 0,6 mmoles) y en un horno microondas se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se filtra el precipitado, se lava con agua, se disuelve en una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (64 mg, 82%). EM ISP (m/e) = 393,4 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,60 (ancha s, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,92 (ancha s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (ancha d, 2H), 1,60 – 1,82 (m, 4H), 1,18 – 1,45 (m, 4H).

Ejemplo 90

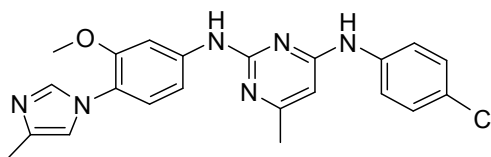
N4-(3-cloro-fenil)-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina



Se disuelven el acetato de paladio (5,4 mg, 0,024 mmoles) y 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (17,0 mg, 0,048 mmoles) en dioxano (2,7 ml) y se agitan a 20°C durante 10 minutos. Se añade el tert-butilato sódico (44 mg, 0,45 mmoles), 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (99 mg, 0,3 mmoles) y 3-cloroanilina (43 mg, 0,33 mmoles) y en un horno microondas se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 minutos. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (34 mg, 27%). EM ISP (m/e) = 421,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,47 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,18 – 7,68 (m, 10 H), 7,02 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 91

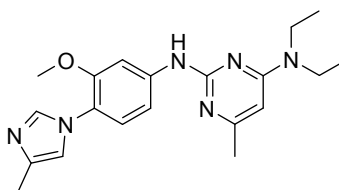
N4-(4-cloro-fenil)-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (99 mg, 0,3 mmoles) y 4-cloroanilina (43 mg, 0,33 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90. Se obtiene en un rendimiento del 30 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 421,1/423,2 (100/30) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,43 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 92

N4,N4-dietil-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina

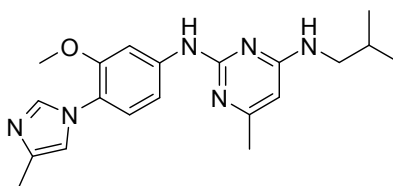


10 a) (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-dietil-amina
A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (166 mg, 1,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade a 20°C con agitación la dietilamina (88 mg, 1,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 3 horas. Se añade más dietilamina (44 mg, 0,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (de 9:1 a 7:3 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (90 mg, 45%) en forma de líquido viscoso amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,11 (s, 1H), 3,49 (ancha s, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (t, 6H).

15 b) N4,N4-dietil-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (67 mg, 0,33 mmoles) y (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-dietil-amina (67 mg, 0,33 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90. Se obtiene en un rendimiento del 65 % en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 367,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (ancha q, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,13 (t, 6H).

Ejemplo 93

30 N4-isobutil-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina



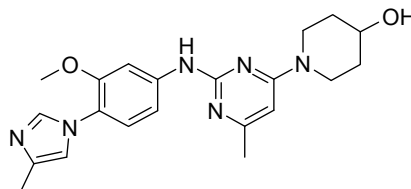
35 a) (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-isobutil-amina
A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (998 mg, 6,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade a 0°C con agitación la isobutilamina (895 mg, 12,0 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 6 horas y a 20°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (de 9:1 a 7:3 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (655 mg, 55%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 200,2/202,2 (100/32) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz, rotámeros): δ (ppm) = 7,75 (ancha s, 1H), 6,25 (ancha s, 1H), 2,90 – 3,12 (ancha m, 2H), 2,12 – 2,22 (ancha s, 3H), 1,79 (sept, 1H), 0,88 (d, 6H).

40 b) N4-isobutil-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,30 mmoles) y (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-isobutil-amina (66 mg, 0,33 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90.

Se obtiene en un rendimiento del 89 % en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 367,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10 (ancha s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,16 (ancha s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,74 (sept, 1H), 0,91 (d, 6H).

5 Ejemplo 94

1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol



a) 1-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-ol

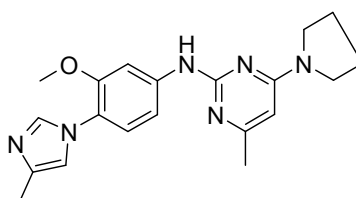
10 A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (998 mg, 6,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade con agitación la N,N-diisopropiletilamina (853 mg, 6,6 mmoles) y 4-hidroxipiperidina (681 mg, 6,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (779 mg, 57%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 228,2/230,2 (100/35) [(M+H)⁺].
15 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,73 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,95 (ancha m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (m, 2H).

b) 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (41 mg, 0,20 mmoles) y 1-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-ol (50 mg, 0,22 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90. Se obtiene en un rendimiento del 82 % en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 395,2 (100) [(M+H)⁺]; RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,03 (ancha m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).
25

Ejemplo 95

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]- (4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-amina



30 a) 2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina

A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (998 mg, 6,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade con agitación la N,N-diisopropiletilamina (853 mg, 6,6 mmoles) y pirrolidina (469 mg, 6,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (de 9:1 a 7:3 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (694 mg, 58%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 198,1/200,1 (100/40) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,35 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (m, 4H).
35

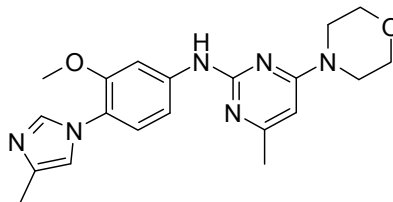
40 Se obtiene además la 4-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (89 mg, 8%) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 198,1/200,1 (100/39) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,58 (s, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (m, 4H).

45 b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]- (4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,30 mmoles) y 2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (65 mg, 0,33 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90. Se obtiene en un rendimiento del 91 % en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 365,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (ancha m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (ancha m, 4H).
50

Ejemplo 96

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amina



5 a) 4-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-morfolina

A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (998 mg, 6,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade a 0°C con agitación la N,N-diisopropiletilamina (853 mg, 6,6 mmoles) y morfolina (627 mg, 6,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (7:3 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (893 mg, 70%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 214,1/216,2 (100/34) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,73 (s, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

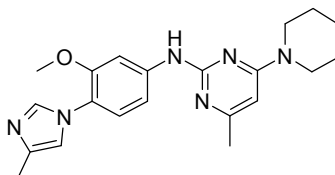
15 Se obtiene además la 4-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-morfolina (304 mg, 24%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 214,2/216,2 (100/39) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,68 (s, 1H), 3,65 (m, 8H), 2,28 (s, 3H).

20 b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,30 mmoles) y 4-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-morfolina (71 mg, 0,33 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90. Se purifica el producto en bruto por agitación con éter de dietilo. Se obtiene en un rendimiento del 87 % en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 381,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 97

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-amina



30 a) 2-cloro-4-metil-6-piperidin-1-il-pirimidina

A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (998 mg, 6,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade con agitación la N,N-diisopropiletilamina (853 mg, 6,6 mmoles) y piperidina (613 mg, 6,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (de 9:1 a 7:3 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (678 mg, 53%) en forma de cristales ligeramente amarillos. EM ISP (m/e) = 212,1/214,3 (100/40) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,70 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,51 (m, 4H).

40 Se obtiene además la 4-cloro-2-metil-6-piperidin-1-il-pirimidina (220 mg, 17%) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 212,1/214,1 (100/73) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,57 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 4H).

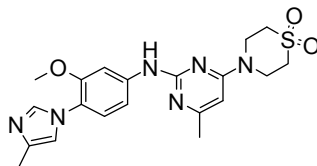
45 b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,30 mmoles) y 2-cloro-4-metil-6-piperidin-1-il-pirimidina (70 mg, 0,33 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 90. Se purifica el producto en bruto por agitación con éter de dietilo. Se obtiene en un rendimiento del 78 % en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 379,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,21 (s,

1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,53 (m, 4H).

Ejemplo 98

5 [4-(1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-tiomorfolina 1,1-dióxido

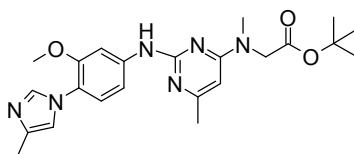
10 Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (579 mg, 3,55 mmoles), tiomorfolina-1,1-dióxido (480 mg, 3,55 mmoles) y trietilamina (0,99 ml, 7,10 mmoles) en 7 ml isopropanol. Se añade agua y se extrae la mezcla de los regioisómeros con acetato de etilo. Por cromatografía a través de un gel de Si-NH₂ (Isolute) empleando ciclohexano / acetato de etilo (gradiente del 30 al 60 % de acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (364 mg, 39 %). EM ISP (m/e) = 201,2 (33) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,39 (s, 1H), 4,20 (ancha t, 4H), 3,08 (ancha t, 4H), 2,41 (s, 3H).

15 b) [4-(1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

20 Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 4-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-tiomorfolina-1,1-dióxido, empleando como base el carbonato potásico. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 82 %. EM ISP (m/e) = 429,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (dxd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,18 (ancha t, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,09 (ancha t, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 99

{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-metil-amino)-acetato de tert-butilo



25 a) [(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-acetato de tert-butilo

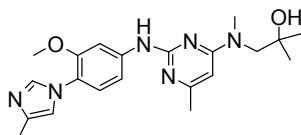
30 Se obtiene de modo similar al ejemplo 98 a), empleando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina y el clorhidrato del éster de tert-butilo de la sarcosina. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 52 %. EM ISP (m/e) = 272,2 & 274,0 (25 & 10) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,23 (ancha s, 1H), 4,21 (ancha s, 2H), 3,10 (ancha s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

b) {(2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino)-acetato de tert-butilo

35 Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y [(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-acetato de tert-butilo, empleando como base el carbonato potásico. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla en un rendimiento del 79 %. EM ISP (m/e) = 439,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (ancha s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12 (ancha s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 100

1-({2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-metil-amino)-2-metil-propan-2-ol



40 a) [(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-acetato de bencilo

45 Se obtiene de modo similar al ejemplo 98 a), empleando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina y el clorhidrato del éster bencílico de la sarcosina. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 62 %. EM ISP (m/e) = 306,1 & 308,2 (100 & 38) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40-7,35 (m, 5H), 6,23 (ancha s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,39 (ancha s, 2H), 3,11 (ancha s, 3H), 2,36 (s, 3H).

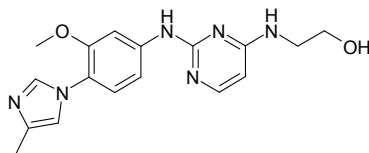
b) {(2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino)-acetato de bencilo

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y [(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-acetato de bencilo, empleando como base el carbonato potásico. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro en un rendimiento del 56 %. EM ISP (m/e) = 473,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,58 (s, 1H), 7,54 (ancha s, 1H), 7,35-7,20 (m, 4H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,89 (ancha s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,39 (ancha s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

c) 1-({2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-metil-amino)-2-metil-propan-2-ol
En un baño de hielo se enfría una solución de ({2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-metil-amino)-acetato de bencilo (32 mg, 0,07 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano y se trata con una solución 3 molar de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano (0,15 ml, 1,5 mmoles). Se agita la mezcla durante 10 minutos en el baño de hielo y a 20°C durante 2 horas más. Por hidrólisis y extracción con acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma pegajosa amarillenta (27 mg, 100%). EM ISP (m/e) = 397,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,834 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 101

2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-etanol



a) 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-etanol

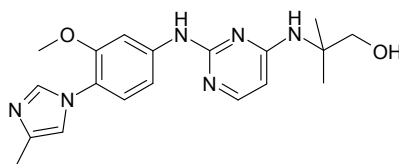
Se obtiene de modo similar al ejemplo 98 a), empleando 2,4-dicloro-pirimidina y etanolamina. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro en un rendimiento del 16 %. EM ISP (m/e) = 174,3 & 172,1 (100 & 40) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (ancha s, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,77 (t, 1H), 3,52 (qa, 2H), 3,26 (ancha q, 2H).

b) 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-etanol

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-etanol, empleando como base el carbonato potásico. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente anaranjado en un rendimiento del 23 %. EM ISP (m/e) = 341,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,14 (s, 1H), 7,91 (ancha s, 1H), 7,82 (ancha d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (ancha d, 1H), 7,25 (ancha s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (qa, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 102

2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-2-metil-propan-1-ol



a) 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-propan-1-ol

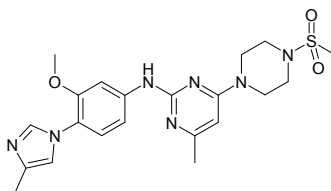
Se obtiene de modo similar al ejemplo 98 a), empleando 2,4-dicloro-pirimidina y 2-amino-2-metilpropan-1-ol. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento en un rendimiento del 19 %. EM ISP (m/e) = 200,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,84 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,53 (d, 2H), 1,29 (s, 6H).

b) 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-2-metil-propan-1-ol

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-propan-1-ol, empleando como base el carbonato potásico. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente anaranjado en un rendimiento del 62 %. EM ISP (m/e) = 369,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,91 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

Ejemplo 103

[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 4-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6-metil-pirimidina

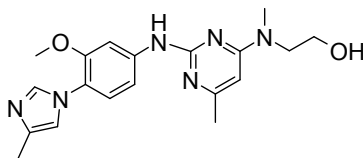
Se obtiene de modo similar al ejemplo 98 a), empleando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina y 1-metanosulfonil-piperazina. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 41 %. EM ISP (m/e) = 291,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,81 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

b) [4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 4-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6-metil-pirimidina. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento en un rendimiento del 4 %. EM ISP (m/e) = 458,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,32 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,19 (t, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 104

2-([2-(3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino)-etanol



a) 2-([2-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etanol

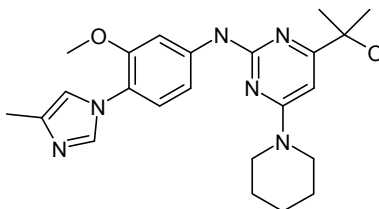
Se obtiene de modo similar al ejemplo 98 a), empleando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina y 2-(metilamino)etanol. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento en un rendimiento del 61 %. EM ISP (m/e) = 202,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,22 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,70 (muy ancha s, 1H), 2,34 (s, 3H).

b) 2-([2-(3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino)-etanol

Se obtiene de modo similar al ejemplo 81 b) a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-([2-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etanol. Se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro en un rendimiento del 57 %. EM ISP (m/e) = 369,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 105

2-([2-(3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-propan-2-ol



a) 2-([2-(2-cloro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-propan-2-ol

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 88b), pero reemplazando el 2-cloro-6-etoxi-pirimidina-4-carboxilato de etilo por el 2-cloro-6-piperidin-1-il-pirimidina-4-carboxilato de metilo (511 mg, 2,0 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (144 mg, 26%). EM ISP (m/e) = 256,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,47 (s, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 1,63 (m, 6H), 1,50 (s, 6H).

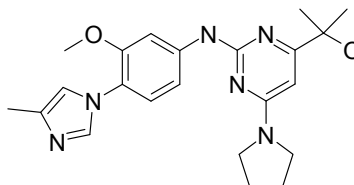
b) 2-([2-(3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-propan-2-ol

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 88c), pero reemplazando el 2-(2-cloro-6-etoxi-pirimidin-4-il)-propan-2-ol por el 2-(2-cloro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-propan-2-ol (26 mg, 0,1 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (5 mg, 12%). EM ISP (m/e) = 423,3 [(M+H)⁺].

RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,67 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,43 (q, 2H), 4,10 (ancha s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,42 (t, 3H).

Ejemplo 106

5 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



a) 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidina-4-carboxilato de metilo

10 Se agita durante 1 h una mezcla de 2,4-dicloropirimidina-6-carboxilato de metilo (1,66 g, 8,0 mmoles), pirrolidina (0,66 ml, 8 mmoles) y carbonato sódico (1,54 g, 14,0 mmoles) en metanol (8 ml). Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua, a continuación se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,78 g, 40%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 242,2 [(M+H) $^+$].

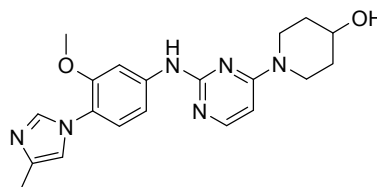
b) 2-(2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-propan-2-ol

15 Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 88b), pero reemplazando el 2-cloro-6-etoxi-pirimidina-4-carboxilato de etilo por el 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidina-4-carboxilato de metilo (773 mg, 3,2 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (584 mg, 76%). EM ISP (m/e) = 242,2 [(M+H) $^+$]. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 6,24 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

20 c) 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 88c), pero reemplazando el 2-(2-cloro-6-etoxi-pirimidin-4-il)-propan-2-ol por el 2-(2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-propan-2-ol (120 mg, 0,5 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (16 mg, 8%). EM ISP (m/e) = 409,3 [(M+H) $^+$].
25 RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,82 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,46 (ancha s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (m, 4H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo 107

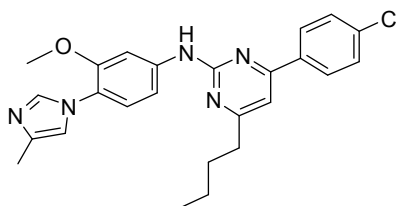
1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-piperidinol (120 mg, 0,534 mmoles) y 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (109 mg, 0,534 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 43 b). Después de la trituración en diclorometano / metanol (19:1 v/v) se obtiene el producto en forma de sólido blanco (117 mg, 57%). EM ISP (m/e) = 381,1 [(M+H) $^+$]. RMN- H^1 ($DMSO-D_6$, 300 MHz): δ (ppm) = 9,24 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,07 (ancha m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,25 (ancha m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,78 (ancha m, 2H), 1,36 (ancha m, 2H); de p.f. = 197-200°C.

Ejemplo 108

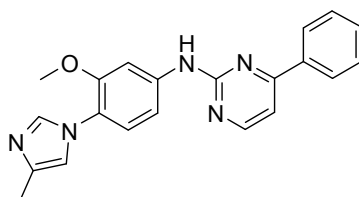
40 [4-butil-6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



En un horno microondas se calienta dos veces a 120°C durante 30 minutos una suspensión de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (153 mg, 0,41 mmoles), 1-(4-cloro-fenil)-hept-2-in-1-ona (100 mg, 0,45 mmoles, CAS 105363-17-5) y metanolato sódico (120 mg, 1,24 mmoles) en acetonitrilo (2,0 ml). Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano / metanol (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (30 mg, 16 %). EM ISP (m/e) = 448,3/450,1 (100/37) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,04 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 109

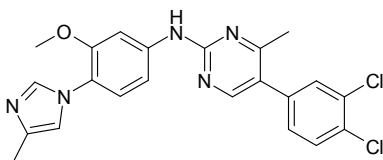
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-pirimidin-2-il)-amina



En un horno microondas se calienta a 160°C durante 1 hora una solución de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (249 mg, 0,67 mmoles), 3-(dimetilamino)-1-fenil-2-propen-1-ona (141 mg, 0,80 mmoles, CAS 1131-80-2) y trietilamina (187 µl, 1,34 mmoles) en etanol (4 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno y diclorometano / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (67 mg, 28%). EM ISP (m/e) = 358,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (ancha s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 – 7,56 (m, 5H), 7,26 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 110

[5-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) (E/Z)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-dimetilamino-but-3-en-2-ona

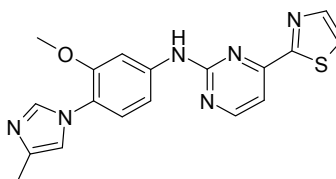
Se calienta a 130°C durante una noche una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)propan-2-ona (1,0 g, 4,93 mmoles) y dimetil-acetal de la N,N-dimetilformamida (1,64 ml, 12,3 mmoles). Se concentra la solución resultante, se trata con éter de dietilo y se filtra, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto en forma de sólido parduzco. EM ISP (m/e) = 258,0 & 260,1 (100 & 68) [(M+H)⁺].

b) [5-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 28 horas una solución de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (100 mg, 0,27 mmol; véase el ejemplo 4 b), (E/Z)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-dimetilamino-but-3-en-2-ona (156 mg, 0,60 mmoles) y trietilamina (0,19 ml, 1,34 mmoles) en 5 ml de etanol. Se diluye la mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo y se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente el acetato de etilo. Se aísla el producto en forma de sólido amarillo (3 mg, 3 %). EM ISP (m/e) = 440,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,65 (muy ancha s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50-6,90 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 111

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-il)-amina



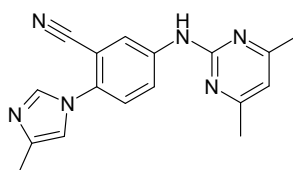
a) (E/Z)-3-dimetilamino-1-tiazol-2-il-propenona

Se calienta a 130°C durante 2 horas una mezcla de 2-acetiltiazol (145 mg, 1,14 mmoles) y tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano (0,33 ml, 1,59 mmoles). Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (160 mg; 93 %) en forma de goma parduzca. EM ISP (m/e) = 183,0 (100).

- 5 b) [3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)-fenil]-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-il)-amina
En el horno microondas se calienta a 100°C durante 1,5 horas una solución de N-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (75 mg, 0,22 mmol; véase el ejemplo 4 b), (E/Z)-3-dimetilamino-1-tiazol-2-il-propenona (160 mg, 0,88 mmoles) y trietilamina (0,12 ml, 0,87 mmoles) en 5 ml de etanol. Se diluye la mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo y se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente una mezcla de heptano / acetato de etilo 2 : 8 v/v. Se aísla el producto en forma de sólido amarillo (10 mg, 12 %).
10 EM ISP (m/e) = 365,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,59 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dxd; 1H), 6,91 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

15 Ejemplo 112

5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-2-(4-metilimidazol-1-il)-benzonitrilo



a) 5-bromo-2-(4-metilimidazol-1-il)-benzonitrilo

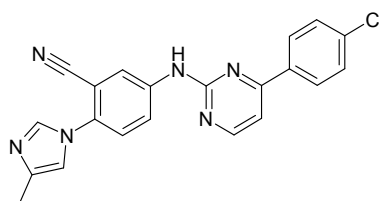
- 20 Se obtiene este compuesto a partir del 5-bromo-2-fluorbenzonitrilo y 4-metilimidazol, del modo descrito en US-2006/0004013.

b) 5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-2-(4-metilimidazol-1-il)-benzonitrilo

- 25 Se calienta a 80°C en atmósfera de argón durante 2 horas una mezcla de 5-bromo-2-(4-metilimidazol-1-il)-benzonitrilo (200 mg, 0,76 mmoles), 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina (141 mg, 1,14 mmoles), fenóxido sódico (266 mg, 2,29 mmoles), un complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (21 mg, 0,02 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno = Xanthphos (26 mg, 0,04 mmoles) en 5 ml de dioxano. Se diluye la mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo y se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano / metanol 9:1 v/v. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (144 mg, 62 %). EM ISP (m/e) = 305,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,18 (s, 3H).

30 Ejemplo 113

5-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metilimidazol-1-il)-benzonitrilo



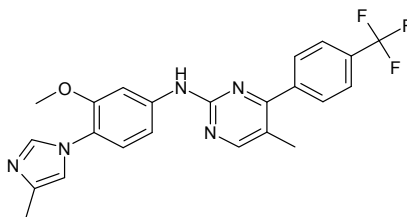
- 35 Se obtiene de modo similar al ejemplo 112 b) a partir del 5-bromo-2-(4-metilimidazol-1-il)-benzonitrilo y 4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (rendimiento = 35 %). EM ISP (m/e) = 387,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,31 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

40 Ejemplos 114-138

- Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a), se hacen reaccionar la 1-(4-trifluormetil-fenil)-propanona, 1-(4-trifluormetil-fenil)-butan-1-ona, 1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etanona, 1-(2,5-dicloro-fenil)-etanona, 1-(3,4-dicloro-fenil)-etanona, 1-(2,4-dicloro-fenil)-etanona, 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etanona, 1-(4-cloro-fenil)-pentan-1-ona, 1-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-etanona, 1-(3,5-dimetil-pirazin-2-il)-etanona, 3-metil-butan-2-ona, 3,3-dimetil-butan-2-ona, 1-metoxi-propan-2-ona, acetato de 2-oxo-propilo, 3-hidroxi-butan-2-ona, 3-hidroxi-3-metil-butan-2-ona, 1-ciclopentil-propan-2-ona, 1-ciclopropil-etanona, 1-ciclopentil-etanona, 1-ciclohexil-propan-1-ona, 3-oxo-4-fenil-butirato de etilo, 7-metil-3-oxo-oct-6-enoato de etilo, 6-metil-1-fenil-hept-5-en-2-ona, 2-oxo-propionato de etilo y 6-acetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, respectivamente, con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano y después se hacen reaccionar los productos resultantes con N-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato trabajando de manera similar a la descrita en el ejemplo 39b), obteniéndose los compuestos siguientes:
- 50

Ejemplo 114

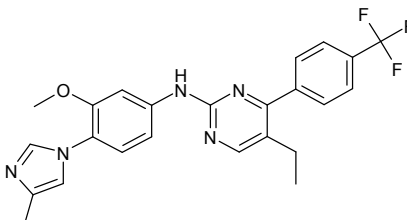
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina



- 5 Se obtiene en un rendimiento del 42 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 440,3 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,40 (s, 1H), 7,74-7,80 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 115

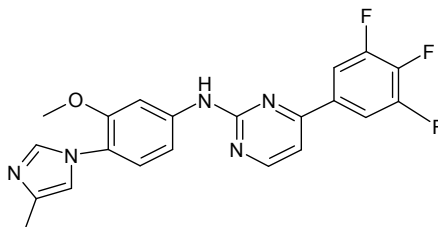
[5-etil-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



- 10 Se obtiene en un rendimiento del 53 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 454,3 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,75 y 7,70 (2 d, 2 x 2H), 7,62 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,65 (t, 3H).

Ejemplo 116

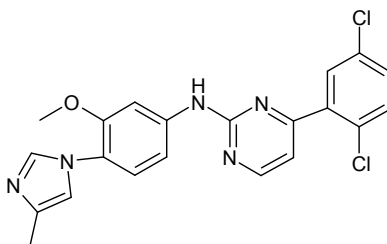
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-2-il]-amina



- 20 Se obtiene en un rendimiento del 7 % en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 412,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,55 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 117

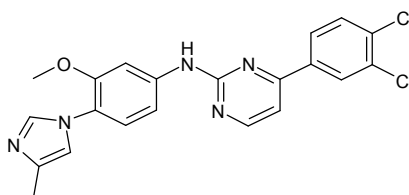
[4-(2,5-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



- 25 Se obtiene en un rendimiento del 36 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 426,1 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,55 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 118

- 30 [4-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

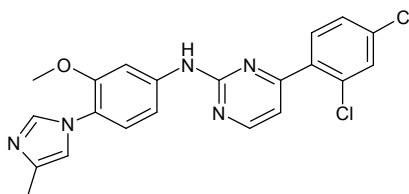


Se obtiene en un rendimiento del 18 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 426,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

5

Ejemplo 119

[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

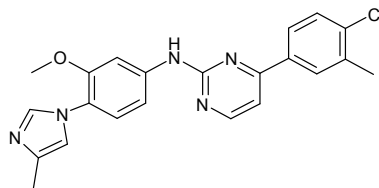


Se obtiene en un rendimiento del 24 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 426,0 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,53 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

10

Ejemplo 120

[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

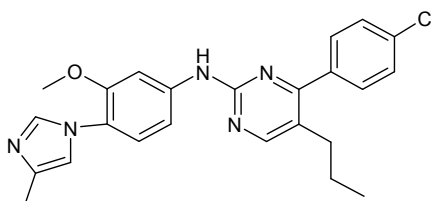


Se obtiene en un rendimiento del 15 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 406,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

15

Ejemplo 121

[4-(4-cloro-fenil)-5-propil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

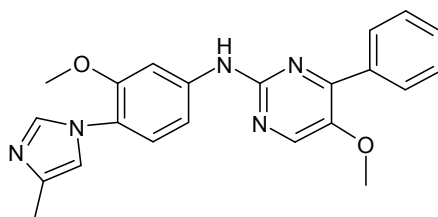


Se obtiene en un rendimiento del 25 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 434,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 y 7,46 (2 d, 2 x 2H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

25

Ejemplo 122

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[5-metoxi-4-fenil-pirimidin-2-il]-amina

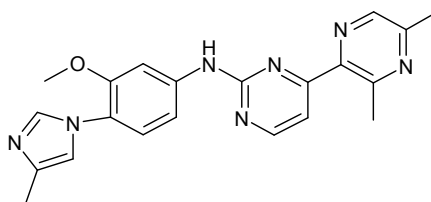


Se obtiene en un rendimiento del 23 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 388,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,27 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

5

Ejemplo 123

[4-(3,5-dimetil-pirazin-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

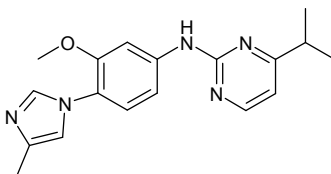


Se obtiene en un rendimiento del 22 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 388,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

10

Ejemplo 124

(4-isopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

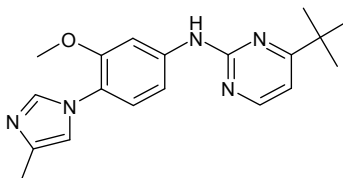


Se obtiene en un rendimiento del 42 % en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 324,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,32 (d, 6H).

15

Ejemplo 125

(4-tert-butil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

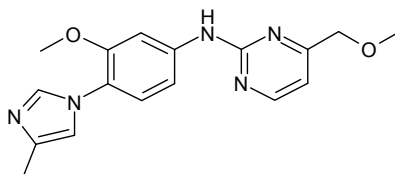


Se obtiene en un rendimiento del 30 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 338,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

25

Ejemplo 126

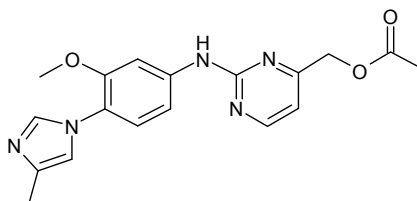
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoximetil-pirimidin-2-il]-amina



Se obtiene en un rendimiento del 29 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 326,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

5 Ejemplo 127

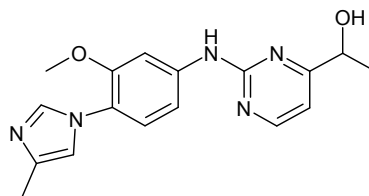
acetato de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilmetilo



10 Se obtiene en un rendimiento del 11 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 354,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 128

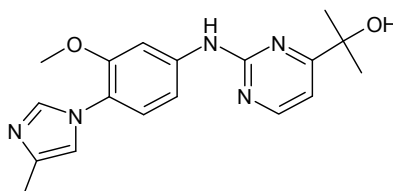
1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etanol



15 Se obtiene en un rendimiento del 22 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 326,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,43 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,78 (q, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (d, 3H).

Ejemplo 129

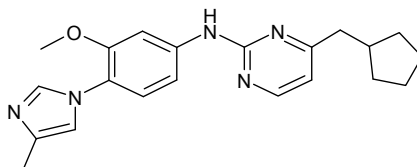
20 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



25 Se obtiene en un rendimiento del 23 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 340,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,44 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 130

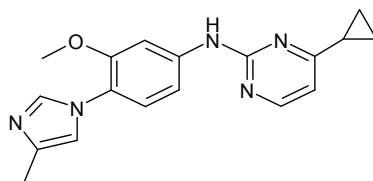
(4-ciclopentilmetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



30 Se obtiene en un rendimiento del 15 % as aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 364,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,32 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,67 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,33 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 8H).

Ejemplo 131

(4-ciclopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

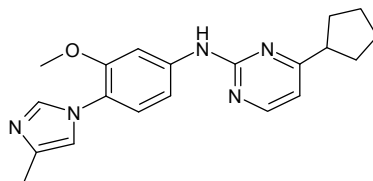


Se obtiene en un rendimiento del 44 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 322,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,22 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,33 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

5

Ejemplo 132

(4-ciclopentil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

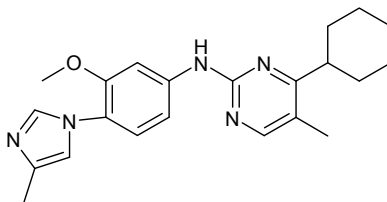


Se obtiene en un rendimiento del 13 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 350,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00-2,28 (m, 2H), 1,65-1,92 (m, 6H).

10

Ejemplo 133

(4-ciclohexil-5-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

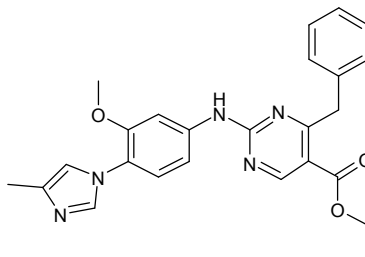


Se obtiene en un rendimiento del 38 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 378,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60-1,95 (m, 8H), 1,3-1,5 (m, 2H).

15

Ejemplo 134

4-bencil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

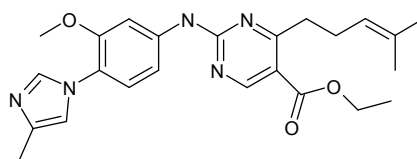


Se obtiene en un rendimiento del 10 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 444,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

25

Ejemplo 135

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-(4-metil-pent-3-enil)-pirimidina-5-carboxilato de etilo

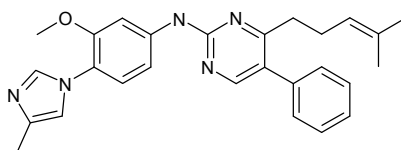


Se obtiene en un rendimiento del 8 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 436,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,36 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,68 y 1,59 (2 s, 2 x 3H).

5

Ejemplo 136

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-pent-3-enil)-5-fenil-pirimidin-2-il]-amina

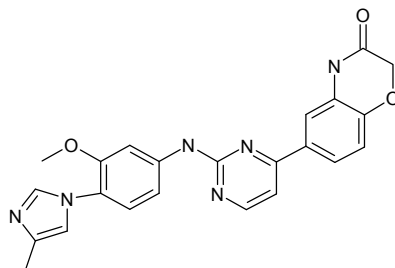


Se obtiene en un rendimiento del 17 % en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,27 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,50 (m, 6H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,06 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,63 y 1,49 (2 s, 2 x 3H).

10

Ejemplo 137

6-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

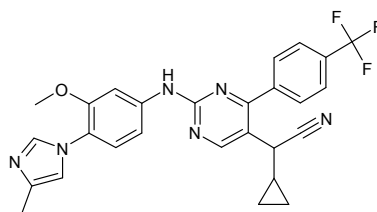


Se obtiene en un rendimiento del 20 % en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 429,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,96 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

15

Ejemplo 138

ciclopropil-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-acetonitrilo



a) 2-ciclopropil-4-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butironitrilo

Se añade una solución de cianuro potásico (313 mg, 4,8 mmoles) en agua (1 ml) a una solución de (E)-3-ciclopropil-1-(4-trifluorometil-fenil)-propenona (961 mg, 4,0 mmoles) en etanol (8 ml) y ácido acético (0,26 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 6 días y se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se somete el aceite residual a cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando heptano/0-15% acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (620 mg, 58%); de p.f. = 91-93°C.

25

30

b) ciclopropil-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-acetonitrilo

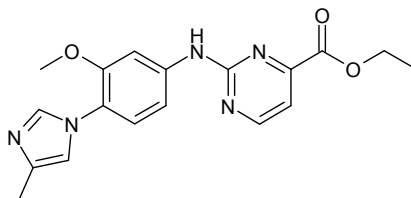
Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 28a) se hace reaccionar el 2-ciclopropil-4-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butironitrilo (170 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano y a continuación se hace reaccionar el producto resultante con N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato trabajando de manera similar a la descrita en el ejemplo 39b), obteniéndose el compuesto epigrafiado (46 mg, 24%). EM ISP

35

(m/e) = 505,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,81 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,20 (m, 1H), 0,55-0,90 (m, 4H).

Ejemplo 139

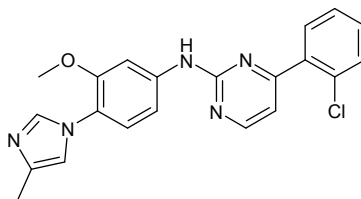
5 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo



10 En un horno microondas se calienta en un tubo sellado a 170°C durante 0,5 h una mezcla de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (298 mg, 0,80 mmoles), 4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoato de etilo (171 mg, 1,0 mmoles) y carbonato potásico (69 mg, 0,5 mmoles) en etanol (2 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava con una solución saturada de carbonato sódico (10 ml) y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-20% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (96 mg, 34%) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 354,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,67 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,47 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

Ejemplo 140

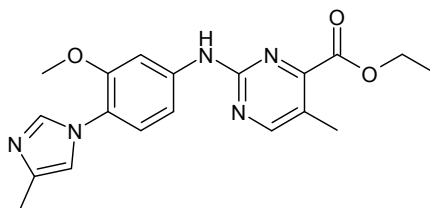
[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (149 mg, 0,4 mmoles) y 1-(2-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propenona (105 mg, 0,5 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 139. Se obtiene en forma de sólido blanco (49 mg, 31%). EM ISP (m/e) = 392,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,53 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 141

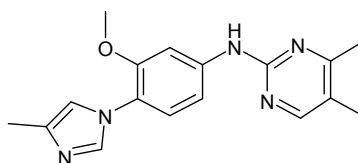
25 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-metil-pirimidina-4-carboxilato de etilo



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (298 mg, 0,8 mmoles) y 4-dimetilamino-3-metil-2-oxo-but-3-enoato de etilo (185 mg, 1,0 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 139. Se obtiene en forma de sólido blanco (30 mg, 8%). EM ISP (m/e) = 368,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

Ejemplo 142

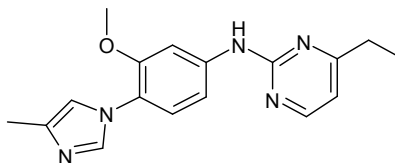
35 (4,5-dimetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (149 mg, 0,4 mmoles) y 1-(2-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propenona (64 mg, 0,5 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 139. Se obtiene en forma de sólido blanco (12 mg, 10%). EM ISP (m/e) = 310,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 143

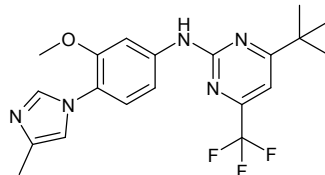
(4-etil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (149 mg, 0,4 mmoles) y 1-dimetilamino-pent-1-en-3-ona (64 mg, 0,5 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 139. Se obtiene en forma de sólido blanco (18 mg, 16%). EM ISP (m/e) = 310,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,33(t, 3H).

Ejemplo 144

(4-tert-butil-6-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



20 En un horno microondas se calienta en un tubo sellado a 170°C durante 0,5 h una mezcla de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (224 mg, 0,60 mmoles), 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona en bruto (118 mg, 0,60 mmoles) y trietilamina (0,50 ml, 3,60 mmoles) en etanol (1,5 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava con una solución saturada de carbonato sódico (5 ml) y con salmuera (5 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (116 mg, 47%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 406,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

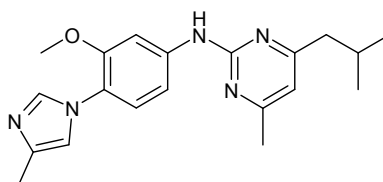
Ejemplos 145-150

30 Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 144, se hacen reaccionar la heptano-3,5-diona, 6-metil-heptano-2,4-diona, 1-fenil-butano-1,3-diona, 4,4,4-trifluor-1-pirazin-2-il-butano-1,3-diona, 4,4,4-trifluor-1-furan-2-il-butano-1,3-diona y 2-benzoil-ciclohexanona, respectivamente, con N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, obteniéndose los compuestos siguientes:

35

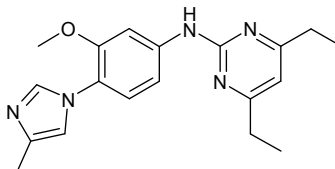
Ejemplo 145

(4-isobutil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



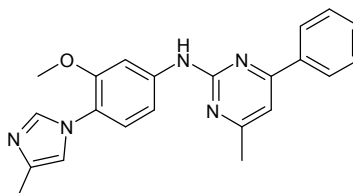
Se obtiene en un rendimiento del 12 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 352,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,96 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,49 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

5 Ejemplo 146
(4,6-dietil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



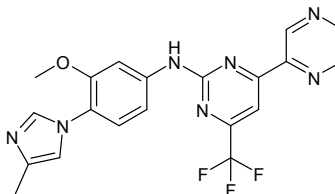
10 Se obtiene en un rendimiento del 18 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 338,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo 147
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-fenil-pirimidin-2-il)-amina



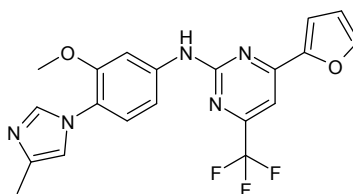
15 Se obtiene en un rendimiento del 11 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 372,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,09 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

20 Ejemplo 148
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-pirazin-2-il-6-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



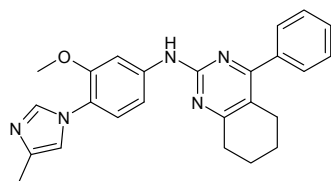
25 Se obtiene en un rendimiento del 4 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 428,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,68 (s, 1H), 8,77 y 8,73 (2 d, 2 x1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 149
(4-furan-2-il-6-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



30 Se obtiene en un rendimiento del 3 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 416,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 150
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

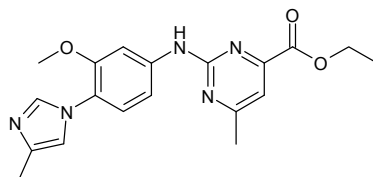


Se obtiene en un rendimiento del 61 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 412,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,04 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,88 y 2,70 (2 t, 2 x 2H), 2,30 (s, 3H), 1,91 y 1,76 (2 m, 2 x 2H).

5

Ejemplo 151

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidina-4-carboxilato de etilo



En un horno microondas se calienta en un tubo sellado a 170°C durante 0,5 h una mezcla de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (371 mg, 1,0 mmoles), 2,4-dioxo-pentanoato de etilo (158 mg, 1,0 mmoles) y carbonato potásico (69 mg, 0,5 mmoles) en etanol (2 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se lava con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (229 mg, 62%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 368,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,04 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (t, 3H).

10

15

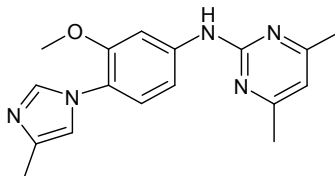
Ejemplos 152-164

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 151, se hacen reaccionar la pentano-2,4-diona, 1,1,1,5,5,5-hexafluor-pentano-2,4-diona, 2,6-dimetil-heptano-3,5-diona, 1-(2-cloro-fenil)-butano-1,3-diona, 2,4-dioxo-4-tiofen-2-il-butirato de etilo, 2,4-dioxo-hexanoato de etilo, 5-metil-2,4-dioxo-hexanoato de etilo, 5,5-dimetil-2,4-dioxo-hexanoato de etilo, 4-ciclopropil-2,4-dioxo-butirato de etilo, 2,4-dioxo-4-piridin-2-il-butirato de etilo, 2,4-dioxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butirato de etilo y 5-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-pentanoato de etilo, respectivamente, con N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato, obteniéndose los compuestos siguientes:

25

Ejemplo 152

(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



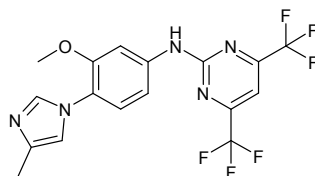
30

Se obtiene en un rendimiento del 20 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 310,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,89 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 153

(4,6-bis-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

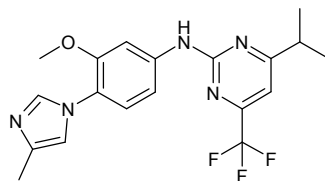
35



Se obtiene en un rendimiento del 46 %, en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 418,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,93 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 154

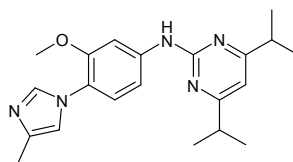
(4-isopropil-6-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



5 Se obtiene en un rendimiento del 52 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 392,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00(d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).

10 Ejemplo 155

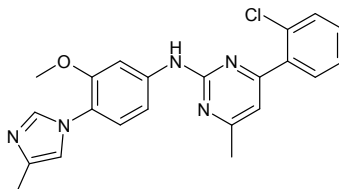
(4,6-diisopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



15 Se obtiene en un rendimiento del 12 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 366,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,10(d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (d, 12H).

Ejemplo 156

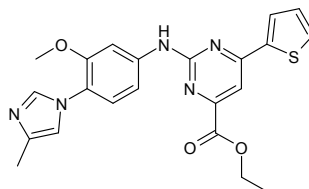
[4-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



20 Se obtiene en un rendimiento del 8 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 406,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,99 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 157

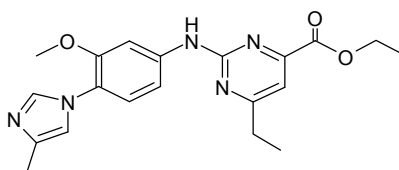
25 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-tiofen-2-il-pirimidina-4-carboxilato de etilo



30 Se obtiene en un rendimiento del 15 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 436,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,51 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,47 (t, 3H).

Ejemplo 158

6-etil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo

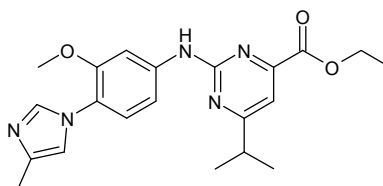


Se obtiene en un rendimiento del 38 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 382,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,06 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,47 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,82 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,37 (t, 3H).

5

Ejemplo 159

6-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo

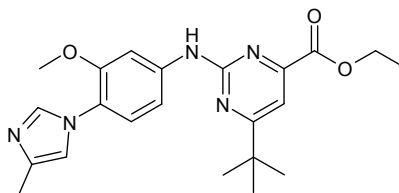


Se obtiene en un rendimiento del 49 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 396,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,10 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,47 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,35 (d, 6H).

10

Ejemplo 160

6-tert-butil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo

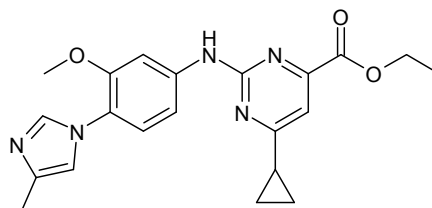


Se obtiene en un rendimiento del 24 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 410,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,05 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,40 (s, 9H).

15

Ejemplo 161

6-ciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo

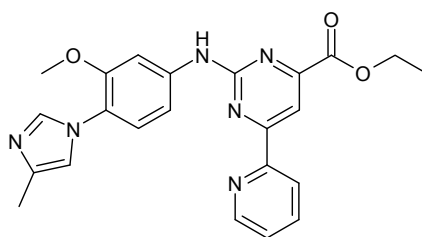


Se obtiene en un rendimiento del 23 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 394,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,98 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,48 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,44 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

25

Ejemplo 162

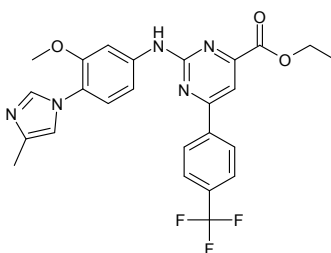
2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piridin-2-il-pirimidina-4-carboxilato de etilo



- 5 Se obtiene en un rendimiento del 14 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 431,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,78 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (td, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,51 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,47 (t, 3H).

Ejemplo 163

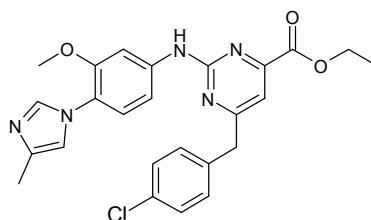
2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo



- 10 Se obtiene en un rendimiento del 26 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 498,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,26 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,47 (t, 3H).

Ejemplo 164

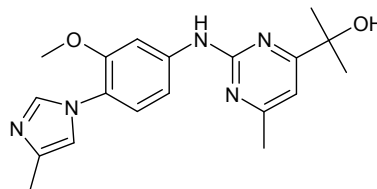
- 15 6-(4-cloro-bencil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo



- 20 Se obtiene en un rendimiento del 33 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 478,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,45 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

Ejemplo 165

2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



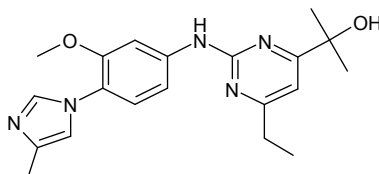
- 25 A una solución de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidina-4-carboxilato de etilo (184 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade a 0°C durante 2 min una solución 3 M de cloruro de magnesio en tetrahidrofurano (0,55 ml, 1,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y después durante 1 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de carbonato sódico (20 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se cristaliza el material residual en diclorometano/heptano, obteniéndose el
- 30 compuesto epigrafiado (105 mg, 59%) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 354,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,76 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplos 166-173

5 Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 165, se hacen reaccionar los productos de los ejemplos 158, 159, 161, 160, 157, 141, 162 y 164, respectivamente, con cloruro de metilmagnesio, obteniéndose, después de la purificación de los productos en bruto por cristalización en diclorometano/heptano o por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol, los compuestos siguientes:

Ejemplo 166

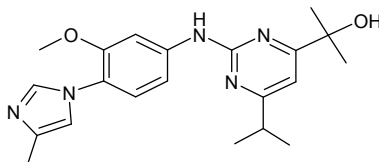
2-{6-etil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



10 Se obtiene en un rendimiento del 35 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 368,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,43 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,34 (t, 3H).

Ejemplo 167

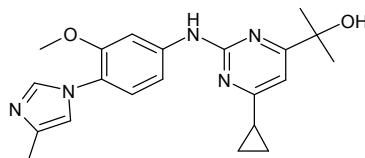
15 2-{6-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



20 Se obtiene en un rendimiento del 49 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 382,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,91 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,33 (d, 6H).

Ejemplo 168

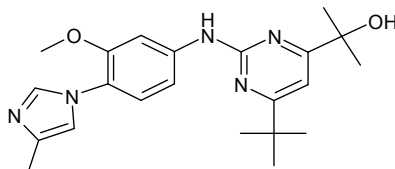
2-{6-ciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



25 Se obtiene en un rendimiento del 31 % en forma de sólido ligeramente blanco. EM ISP (m/e) = 380,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,84 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,22 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

Ejemplo 169

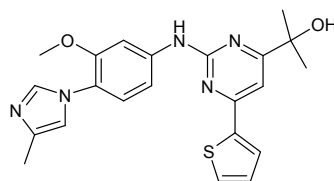
30 2-{6-tert-butil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



35 Se obtiene en un rendimiento del 17 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 396,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,94 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 170

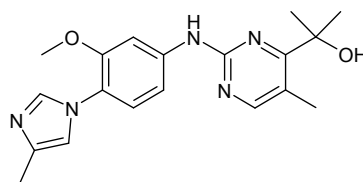
2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 5 Se obtiene en un rendimiento del 62 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 422,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

Ejemplo 171

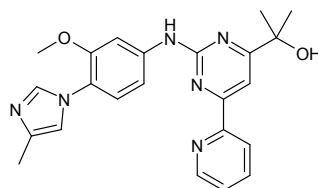
2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 10 Se obtiene en un rendimiento del 54 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 354,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,22 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

Ejemplo 172

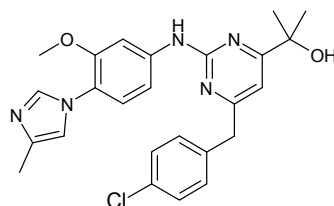
- 15 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 20 Se obtiene en un rendimiento del 82 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 417,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,75 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (td, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

Ejemplo 173

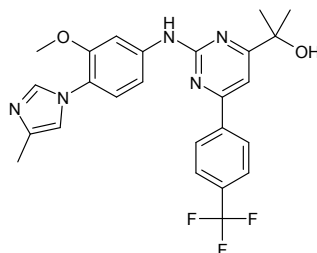
2-{6-(4-cloro-bencil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 25 Se obtiene en un rendimiento del 47 % en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 464,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,67 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,94 (ancha s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Ejemplo 174

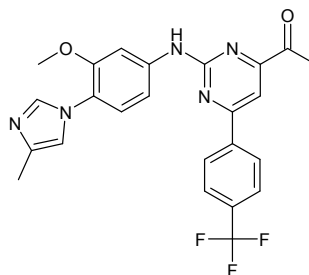
2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



A una solución de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo (597 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añade a 0°C durante 2 min una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (1,68 ml, 5,04 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y después durante 1,5 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de carbonato sódico (20 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (80 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol. Después de un producto secundario más lipófilo (54 mg, ejemplo 175) se eluye el compuesto epigrafiado y se recristaliza en diclorometano/éter de dietilo, obteniéndose un sólido blanco (314 mg, 54%). EM ISP (m/e) = 484,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,21 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (ancha s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo 175

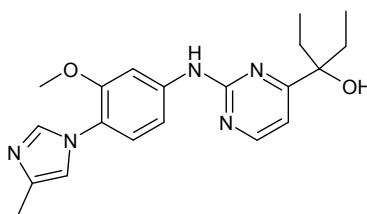
1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona



Se obtiene como producto secundario de la obtención del ejemplo 174 en un rendimiento del 10 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 468,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,26 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 176

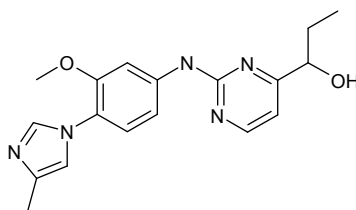
3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-pentan-3-ol



A una solución de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo (46 mg, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añade a 0°C durante 1 min una solución 1 M de bromuro de etil-magnesio en tetrahidrofurano (0,43 ml, 0,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y después durante 1 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de carbonato sódico (5 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4 mg, 9%) en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 368,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,32 (ancha s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 0,76 (t, 6H).

Ejemplo 177

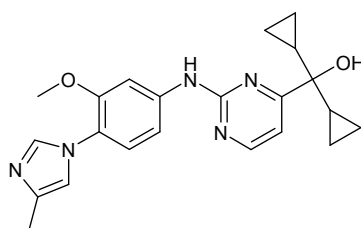
1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-1-ol



Se obtiene como producto secundario de la obtención del ejemplo 177 en un rendimiento del 3 % en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 340,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,41 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,60 (ancha t, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Ejemplo 178

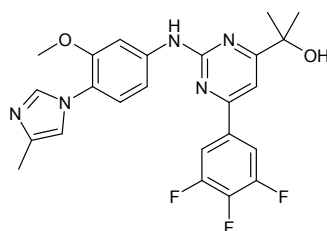
diciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-metanol



A una solución de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo (46 mg, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añade a 0°C durante 1 min una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropil-magnesio en tetrahidrofurano (1,02 ml, 0,51 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y después durante 1,5 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de carbonato sódico (5 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (44 mg, 88%). EM ISP (m/e) = 392,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (m, 2H), 0,70, 0,50, 0,35, 0,25 (4 m, 4 x 2H).

Ejemplo 179

2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



a) 2,4-dioxo-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-butirato de etilo

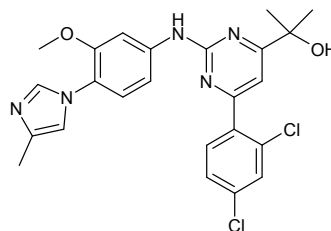
Se añade el tert-butóxido potásico (1,12 g, 10,0 mmoles) a una solución de 1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etanona (1,74 g, 10,0 mmoles) y oxalato de dietilo (1,49 ml, 11,0 mmoles) en éter de dietilo (20 ml) enfriada a 0°C. Se agita la mezcla heterogénea a 0°C durante 15 min y después durante 15 h a. Se reparte la mezcla entre ácido clorhídrico 3 N (20 ml) y éter de dietilo (50 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico, se concentra a presión reducida y se cristaliza el aceite residual en éter de dietilo/heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

b) 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

Se hace reaccionar el 2,4-dioxo-4-(3,4,5-trifluor-fenil)-butirato de etilo (274 mg, 1,0 mmoles) con N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato (298 mg, 0,80 mmoles) de manera similar a la descrita en el ejemplo 139 y se somete el producto resultante de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 165, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (35 mg, 9%). EM ISP (m/e) = 470,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,81 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (ancha s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Ejemplo 180

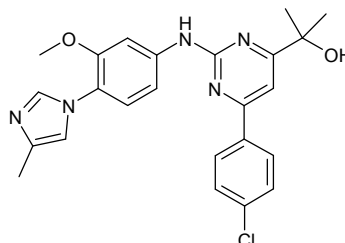
2-{6-(2,4-dicloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 5 Se somete el 3-(2,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (145 mg, 0,5 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 179b), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (42 mg, 22%). EM ISP (m/e) = 484,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,82 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,95 (ancha s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

10 Ejemplo 181

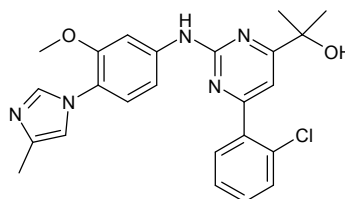
2-{6-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 15 Se somete el 3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (127 mg, 0,5 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 179b), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (42 mg, 13%). EM ISP (m/e) = 450,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,05 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,94 (ancha s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

20 Ejemplo 182

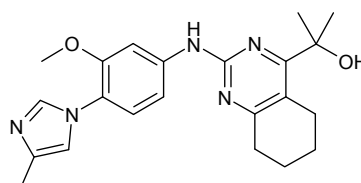
2-{6-(2-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol



- 25 Se somete el 3-(2-cloro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (127 mg, 0,5 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 179b), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (33 mg, 18%). EM ISP (m/e) = 450,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,88 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,08 (ancha s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

30 Ejemplo 183

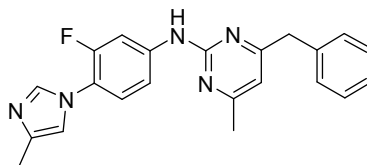
2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-il}-propan-2-ol



Se somete el oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acetato de etilo (198 mg, 1,0 mmoles) de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 179b), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (15 mg, 5%). EM ISP (m/e) = 394,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,67 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,75-2,95 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,75-1,95 (m, 4H), 1,58 (s, 6H).

Ejemplo 184

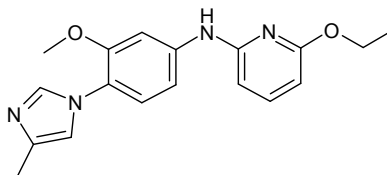
(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (100 mg, 0,46 mmoles) y 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (88 mg, 0,57 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 43 b). Por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, diclorometano + 3,7% metanol v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (148 mg, 86%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 374,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,98 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26 (m, 8H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); de p.f. = 155 – 158°C.

Ejemplo 185

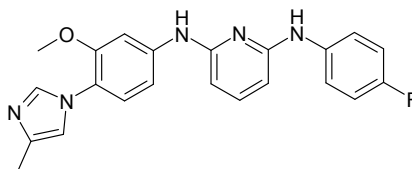
(6-etoxi-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



En un horno microondas se calienta a 200°C durante 30 minutos una solución de (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (63 mg, 0,2 mmoles) y una solución de etanolato sódico al 21 % en etanol (112 µl, 0,3 mmoles). Se añade la misma cantidad de etanolato sódico y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 minutos en un horno microondas. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (25 mg, 39%). EM ISP (m/e) = 325,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

Ejemplo 186

N-(4-fluor-fenil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-piridina-2,6-diamina



a) (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

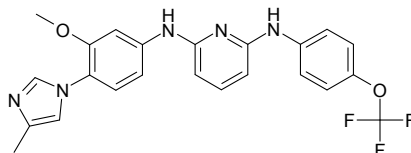
Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2,6-dicloro-piridina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento = 60%). EM ISP (m/e) = 315,1 & 317,1 (100 & 37) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

b) N-(4-fluor-fenil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-piridina-2,6-diamina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-fluor-anilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (rendimiento = 17%). EM ISP (m/e) = 390,4 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,02 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,24 (dxd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,24 (qa, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 187

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina



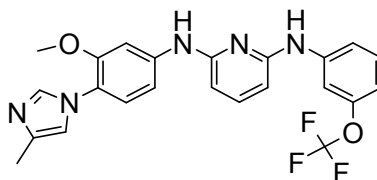
5 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-(trifluorometoxi)anilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco (rendimiento = 10%). EM ISP (m/e) = 456,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,94 (dxd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,34 (dxd, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

10

Ejemplo 188

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina

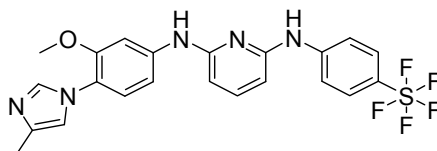


15 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-(trifluorometoxi)anilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco (rendimiento = 3%). EM ISP (m/e) = 456,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96 (dxd, 1H), 6,90-6,80 (m 2H), 6,43 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (dxd, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 189

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-pentafluorsulfanil-fenil)-piridina-2,6-diamina

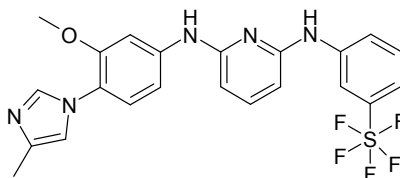


25 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir del 4-aminoazufrepentafluoruro y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (rendimiento = 44%). EM ISP (m/e) = 498,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70-7,60 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 190

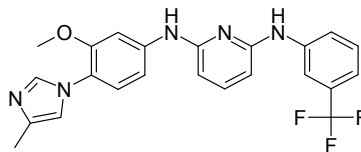
N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-azufrepentafluoruro-fenil)-piridina-2,6-diamina



35 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir del 3-aminoazufrepentafluoruro y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente anaranjado (rendimiento = 30%). EM ISP (m/e) = 498,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,95 (dxd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 191

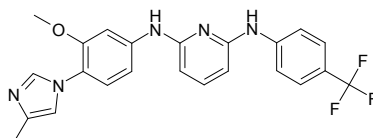
N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina



5 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-trifluorometilanilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco (rendimiento = 48%). EM ISP (m/e) = 440,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,32 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

10 Ejemplo 192

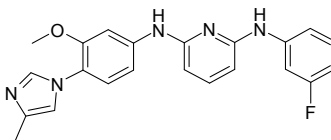
N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina



15 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-trifluorometilanilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco (rendimiento = 18%). EM ISN (m/e) = 438,4 (100) [(M-H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,95 (dxd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

20 Ejemplo 193

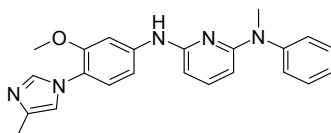
N-(3-fluor-fenil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-piridina-2,6-diamina



25 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-fluoranilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco (rendimiento = 24%). EM ISP (m/e) = 390,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,10 (muy ancha s, 2H), 7,70-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,63 (ancha t, 1H), 6,30 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,14 (ancha s, 3H).

30 Ejemplo 194

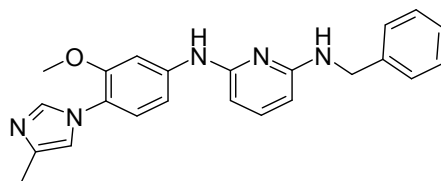
N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-metil-N'-fenil-piridina-2,6-diamina



35 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la N-metilanilina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco (rendimiento = 16%). EM ISP (m/e) = 386,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,06 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

40 Ejemplo 195

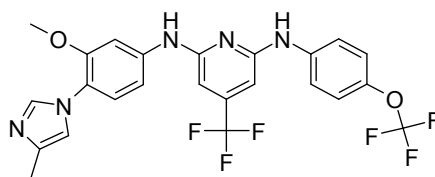
N-bencil-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-piridina-2,6-diamina



5 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la bencilamina y (6-cloro-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (rendimiento = 11 %). EM ISP (m/e) = 386,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,88 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,35-7,10 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 196

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina

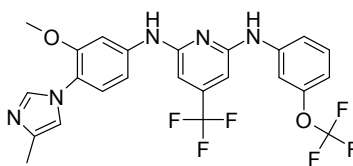


10 a) (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2,6-dicloro-4-trifluorometil-piridina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 30%). EM ISP (m/e) = 383,1 (39) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,67 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,965-6,85 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

15 b) N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina
Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-(trifluorometoxi)anilina y (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 33 %). EM ISP (m/e) = 524,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,97 (dxd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

25 Ejemplo 197

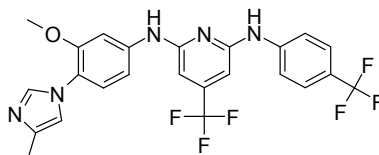
N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina



30 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-(trifluorometoxi)anilina y (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 63%). EM ISP (m/e) = 524,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (d, 1H), 7,42 (ancha s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,00 (dxd, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

35 Ejemplo 198

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-trifluorometil-N'-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina

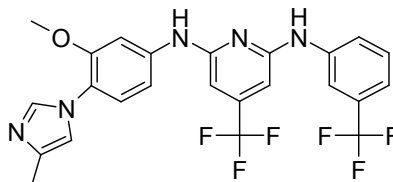


40 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-trifluorometilanilina y (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 61%). EM ISP (m/e) = 508,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (d, 1H), 7,65-

7,45 (sistema AA'BB', 4H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,98 (dxd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 199

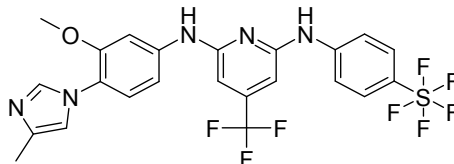
5 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-trifluorometil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina



10 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-trifluorometilanilina y (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 60%). EM ISP (m/e) = 508,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (dxd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 200

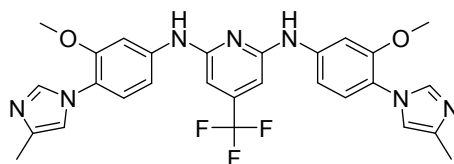
N-(4-azufrepentafluoruro-fenil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina



15 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir del 4-aminoazufrepentafluoruro y (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 43%). EM ISP (m/e) = 566,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (dxd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 201

N,N'-bis-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina

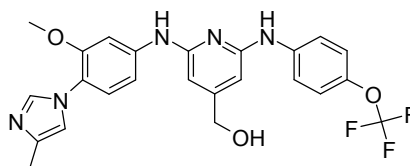


25 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y (6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 18%). EM ISP (m/e) = 550,4 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 2,30 (s, 6H).

30

Ejemplo 202

[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-piridin-4-il]-metanol



a) 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,6-dicloro-piridina

35 Se agita durante una noche una solución de 2,6-dicloropiridina-4-metanol (150 mg, 0,84 mmoles), tert-butil-cloro-dimetil-silano (152 mg, 1,01 mmoles) e imidazol (143 mg, 2,01 mmoles) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Se concentra la mezcla reaccionante en el evaporador rotatorio, se añade agua y se extrae la suspensión con acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice modificado con amino (Merck HPTLC gel de sílice 60 NH2F254S) empleando heptano / acetato de etilo (gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo) se obtiene el

compuesto epigrafiado puro en forma de sólido incoloro (160 mg, 65%). EM ISP (m/e) = 292,1 & 294,0 (100 & 97) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,21 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (6H).

b) [4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-6-cloro-piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 5 Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,6-dicloro-piridina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento (rendimiento = 31%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,68 (ancha s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

c) 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina

Se obtiene de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-(trifluorometoxi)anilina y [4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-6-cloro-piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma parduzca (rendimiento = 56%).

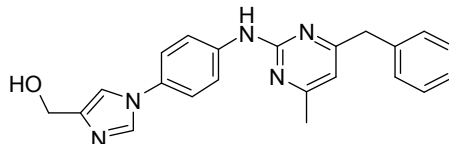
- 15 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,20-7,10 (m, 4H), 6,96 (dxd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,35-6,25 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

d) [2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-piridin-4-il]-metanol

- 20 Se disuelve la 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina (50 mg, 0,083 mmoles) en 1 ml de tetrahidrofurano y se le añade el fluoruro de tetrabutil-amonio (44 mg, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla durante 2 horas, se concentra en el evaporador rotatorio y se diluye con agua. Por extracción con acetato de etilo y purificación por cromatografía a través de gel de sílice modificado con amino (Merck HPTLC gel de sílice 60 NH₂F254S) empleando acetato de etilo / metanol (gradiente del 0 al 2% de metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado puro en forma de sólido amarillento (5 mg, 10%). EM ISP (m/e) = 486,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,97 (dxd, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (ancha s, 1H), 6,67 (ancha s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 203

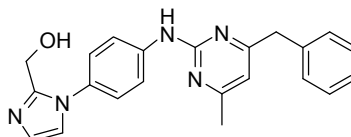
- 30 {1-[4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-metanol



Se desgasifica con nitrógeno una mezcla de 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (86 mg, 0,39 mmoles), 1-(4-amino-fenil)-1H-imidazol-4-il-metanol (75 mg, 0,39 mmoles, Europ. J. Med. Chem. **19**(3), 285-7, 1984; CAS 94128-93-5) y carbonato potásico (1,10 g, 7,86 mmoles) en dioxano (4 ml) y N,N-dimetilacetamida (1 ml). Se añaden el acetato de paladio(II) (3,6 mg, 0,016 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (12 mg, 0,031 mmoles) y se irradia la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 25 minutos. Se añade el [1-(4-amino-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol (43 mg, 0,19 mmoles) y se irradia la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 25 minutos más. Se filtra la mezcla reaccionante; se diluye el líquido filtrado con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano / metanol (14:1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo (19 mg, 13%). EM ISP (m/e) = 372,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 204

- 45 {1-[4-(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-metanol

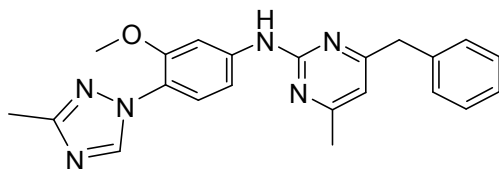


Se desgasifica con nitrógeno una mezcla de 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (104 mg, 0,48 mmoles), 1-(4-amino-fenil)-1H-imidazol-2-il-metanol (90 mg, 0,48 mmoles) y carbonato potásico (1,33 g, 9,5 mmoles) en dioxano (4 ml) y N,N-dimetilacetamida (1 ml). Se añaden el acetato de paladio(II) (4,3 mg, 0,019 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino)bifenilo (13,6 mg, 0,038 mmoles) y se irradia la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 30 minutos. Se añade el [1-(4-amino-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol (43 mg, 0,19 mmoles) y se irradia la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 25 minutos más. Se filtra la mezcla reaccionante; se diluye el líquido filtrado con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano /

metanol (14:1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (93 mg, 52%). EM ISP (m/e) = 372,2 [(M+H)⁺]; de p.f. = 95-98°C.

Ejemplo 205

5 (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-3-metil-1H-[1,2,4]triazol

10 Se calienta a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante dos días una solución de 2-cloro-5-nitroanisol (1,0 g, 5,2 mmoles), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,74 g, 20,9 mmoles) e hidróxido potásico (0,44 g, 7,8 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (5 ml). Se añaden agua y una solución acuosa 1M de cloruro de hidrógeno y se agita la mezcla reaccionante durante 45 minutos. Se filtra el precipitado, se lava con agua, se disuelve en diclorometano. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetoneitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (77 mg, 6%). EM ISP (m/e) = 235,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,88 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 – 8,02 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

b) 3-metoxi-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenilamina

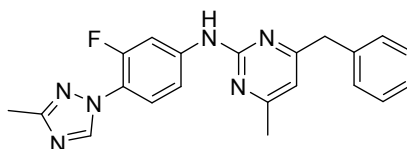
20 Se disuelve el 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-3-metil-1H-[1,2,4]triazol (77 mg, 0,33 mmoles) en metanol (5 ml). Se conecta el matraz al vacío y se anula este con nitrógeno. Se repite esta operación dos veces. Se añade paladio al 10 % sobre carbón (8 mg). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de hidrógeno durante una noche, se filtra y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (67 mg, aprox. 100%). EM ISP (m/e) = 205,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,32 – 6,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

c) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-amina

30 En atmósfera de nitrógeno se disuelven el acetato de paladio(II) (5,9 mg, 0,026 mmoles) y 2-(dodiclohexilfosfino)-bifenilo (19 mg, 0,052 mmoles) en dioxano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 25 minutos a. Se añaden el tert-butolato sódico (48 mg, 0,49 mmoles), la 3-metoxi-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenilamina (67 mg, 0,33 mmoles) disuelta en dioxano (1,5 ml) y la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (79 mg, 0,36 mmoles). En un horno microondas se calienta la mezcla reaccionante tres veces a 200°C durante 30 minutos. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla (38 mg, 30 %). EM ISP (m/e) = 387,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

40 Ejemplo 206

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-3-metil-1H-[1,2,4]triazol

45 Se agitan a 70°C durante 6 horas el 3,4-difluornitrobenzoceno (514 mg, 3,23 mmoles), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (325 mg, 3,72 mmoles) y hidrogenofosfato dipotásico trihidratado (1,49 g, 6,46 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (5 ml). Se concentra la mezcla con vacío; se diluye el residuo con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan cuatro veces con agua, dos veces con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 1:1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (261 mg, 36%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 223,3[(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,72 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 2,52 (s, 3H); de p.f. = 105-107°C.

b) 3-fluor-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenilamina

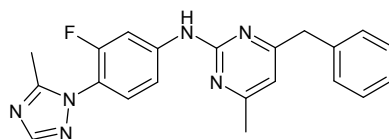
Se disuelve el 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-3-metil-1H-[1,2,4]triazol (250 mg, 1,13 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) y trietilamina (5 ml) y se agita durante 2 horas con paladio al 10 % sobre carbón (55 mg) con una presión de hidrógeno de 1,5 bares. Se filtra la mezcla reaccionante y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (159 mg, 73%) en forma de sólido amarillo EM ISP (m/e) = 193,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,31 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,94 (ancha s, 2H), 2,48 (s, 3H); de p.f. = 122-125°C.

c) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-amina

Se agitan el acetato de paladio(II) (5 mg, 0,022 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (16 mg, 0,08 mmoles) en dioxano (1,5 ml) haciendo burbujear nitrógeno a través de la solución. Se desgasifica con nitrógeno una mezcla de 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (120 mg, 0,55 mmoles), 3-fluor-4-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenilamina (105 mg, 0,55 mmoles) y carbonato potásico (1,53 g, 10,9 mmoles) en dioxano (5 ml) y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), se le añade la solución de catalizador preparada previamente y se irradia la mezcla reaccionante en un horno microondas a 200°C durante 20 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua; se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con agua, una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el sólido ligeramente marrón por trituración en heptano / acetato de etilo (9:1 v/v, 6 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido beige (140 mg, 68%). EM ISP (m/e) = 375,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,43 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); de p.f. = 183-185°C.

Ejemplo 207

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-amina



a) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol

Se agitan a 70°C durante 6 horas el 3,4-difluornitrobenzeno (514 mg, 3,23 mmoles), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (325 mg, 3,72 mmoles) e hidrogenofosfato dipotásico trihidratado (1,49 g, 6,46 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (1,5 ml). Se concentra la mezcla con vacío; se diluye el residuo en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan cuatro veces con agua, dos veces con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 1:1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (160 mg, 22%) en forma de cristales blancos. EM ISP (m/e) = 223,2[(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,22 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 2,48 (d, 3H); de p.f. = 56-58°C.

b) 3-fluor-4-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenilamina

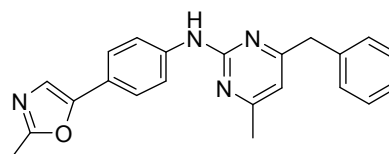
Se disuelve el 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol (120 mg, 0,54 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) y trietilamina (10 ml) y se agita durante 4 horas con paladio al 10 % sobre carbón (50 mg) con una presión de hidrógeno de 3 bares. Se filtra la mezcla reaccionante y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (78 mg, 75%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 193,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,93 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,03 (ancha s, 2H), 2,38 (s, 3H); de p.f. = 106-108°C.

c) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-fluor-4-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (86 mg, 0,54 mmoles) y 3-fluor-4-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenilamina (75 mg, 0,39 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 206 c). Por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, diclorometano+3,5% de metanol v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso ligeramente amarillo (100 mg, 68%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,07 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,27 (m, 7H), 6,56 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,42 (d, 3H), 2,39 (s, 3H). EM ISP (m/e) = 375,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 208

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-amina

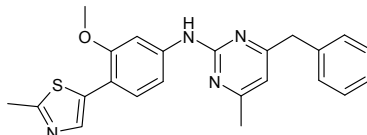


En atmósfera de nitrógeno se agitan durante 15 minutos el acetato de paladio(II) (9,3 mg, 0,041 mmoles) y el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (30 mg, 0,083 mmoles) en dioxano (1,5 ml). Se añaden el tert-butilato sódico (76 mg, 0,78

mnoles), la 4-(2-metil-oxazol-5-il)fenilamina (90 mg, 0,52 mmoles, CAS 89260-50-4) disuelta en dioxano (0,7 ml) y la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (124 mg, 0,57 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 minutos en un horno microondas. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano y después cloruro de metileno / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (112 mg, 61%). EM ISP (m/e) = 357,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,69 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,26 – 7,35 (m, 4H), 7,11 – 7,12 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

10 Ejemplo 209

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-amina



a) 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2-metil-tiazol

15 En un vial de microondas se hace burbujear argón a través de una mezcla de 2-bromo-5-nitroanisol (800 mg, 3,38 mmoles), acetato potásico (503 mg, 5,07 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (197 mg, 0,17 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) al tiempo que se añade el 2-metil-tiazol (1,71 g, 16,9 mmoles). Se sella el tubo y se irradia la mezcla dos veces a 160°C durante 30 minutos. Se reparte la mezcla rojo-marrón entre acetato de etilo y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con agua, una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Por cromatografía de columna (70 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 7:3 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (360 mg, 42%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 251,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,15 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); de p.f. = 114-117°C.

25 b) 3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenilamina

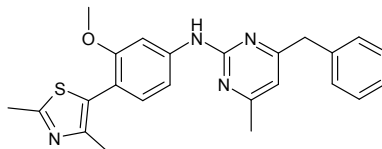
Se agita a reflujo durante una hora una suspensión de 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2-metil-tiazol (330 mg, 1,32 mmoles) y cloruro estannoso anhidro (1,28 g, 6,6 mmoles) en etanol (21 ml). Se concentra la solución amarilla y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava esta solución dos veces con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico, con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (266 mg, 91%) en forma de sólido anaranjado. EM ISP (m/e) = 221,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,81 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,31 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); de p.f. = 125-129°C.

c) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-amina

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (130 mg, 0,59 mmoles) y 3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenilamina (131 mg, 0,59 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 206c). Por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 1:1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (165 mg, 69%). EM ISP (m/e) = 403,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); de p.f. = 138 – 141°C.

40 Ejemplo 210

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-amina



a) 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2,4-dimetil-tiazol

45 En un vial de microondas se hace burbujear nitrógeno a través de una mezcla de 2-bromo-5-nitroanisol (600 mg, 2,53 mmoles), acetato potásico (377 mg, 3,80 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (148 mg, 0,13 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (8 ml) al tiempo que se añade el 2,4-dimetil-tiazol (1,47 g, 12,6 mmoles). Se sella el tubo y se irradia la mezcla a 170°C durante 30 minutos. Se reparte la mezcla rojo-marrón entre acetato de etilo y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad. Por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice, heptano / acetato de etilo 7 / 3) se obtiene el compuesto epigrafiado (415 mg, 62%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 265,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); de p.f. = 123 – 125°C.

b) 4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenilamina

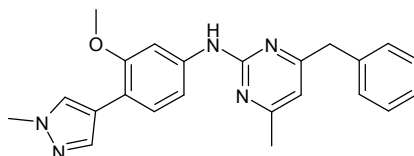
Se agita a reflujo durante 3 horas una suspensión de 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2,4-dimetil-tiazol (415 mg, 1,57 mmoles) y cloruro estannoso anhidro (1,52 g, 7,85 mmoles) en etanol (25 ml). Se concentra la solución amarilla y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava esta solución con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, dos veces con agua, con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad. Por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, heptano / acetato de etilo 30 -60% v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (276 mg, 75%) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 235,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,04 (d, 1H), 6,31 (m, 2H), 3,80 (ancha s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); de p.f. = 112 - 115°C.

c) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (130 mg, 0,59 mmoles) y 4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenilamina (139 mg, 0,49 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 206 c). Por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, diclorometano/acetato de etilo 1/1 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (193 mg, 78%) en forma de sólido ceroso ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 417,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,78 (d, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 211

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-amina



a) 2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Se purga con nitrógeno durante 5 minutos una mezcla de 4-bromo-5-nitroanisol (5,0 g, 21,2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (8,21 g, 31,7 mmoles) y acetato potásico (6,28 g, 63,3 mmoles, secado con alto vacío a 100°C) en dioxano (75 ml). Se añade el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,48 g, 2,11 mmoles) y se calienta la mezcla a 100°C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna (330 g de gel de sílice, heptano / acetato de etilo 5 - 60%) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,46 g, 58%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM EI (m/e) = 279 [(M⁺)]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,78 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,37 (s, 12H); de p.f. = 75 -78°C.

b) 4-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol

Se purga con argón durante 5 minutos una solución de 2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (635 mg, 1,79 mmoles) y 1-metil-4-yodo-1H-pirazol (745 mg, 3,58 mmoles) en etanol (11 ml) y tolueno (26 ml). Se añade el 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-cloruro de paladio (II) (73,0 mg, 0,89 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C, se le añade una solución acuosa 2M de carbonato sódico (14 ml) y se continúa la agitación a 80°C durante 24 horas más. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (245 mg, 58%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 234,0 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H); de p.f. = 132- 134°C.

c) 3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamina

Se agita durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 4-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol (240 mg, 1,03 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (55 mg, 0,052 mmoles) en metanol (15 ml). Se filtra la mezcla y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (210 mg, 100%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 204,30 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,32 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (ancha s, 2H); de p.f. = 129-131°C.

d) (4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-amina

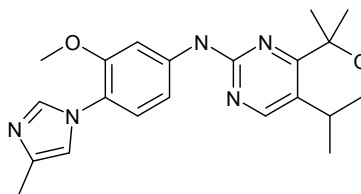
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (119 mg, 0,54 mmoles) y 3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamina (100 mg, 0,49 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 206c). Por cromatografía de columna (25 g de gel de sílice, diclorometano/acetato de etilo 0 - 25% v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (42 mg, 22%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 386,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,82 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 212

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-(4-piridin-4-il-fenil)-amina

Ejemplo 216

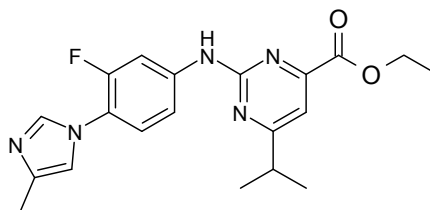
2-[5-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



5 Se hace reaccionar el 3-[1-dimetilamino-metilideno]-4-metil-2-oxo-pentanoato de etilo (170 mg, 0,80 mmoles) con N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina dinitrato de manera similar a la descrita en el ejemplo 139 y el 5-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo resultante se somete de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 165, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (10 mg, 4%). EM ISP (m/e) = 382,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,65 (ancha s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,28 (d, 6H).

Ejemplo 217

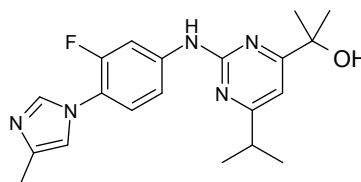
15 2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-isopropil-pirimidina-4-carboxilato de etilo



20 En un horno microondas se calienta en un tubo sellado a 170°C durante 0,5 h una mezcla de N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina nitrato (719 mg, 2,0 mmoles), 5-metil-2,4-dioxo-hexanoato de etilo (372 mg, 2,0 mmoles) y carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmoles) en etanol (5 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se lava con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/0-10% metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (153 mg, 20%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 384,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,11 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,30 (2H), 6,94 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (d, 6H).

Ejemplo 218

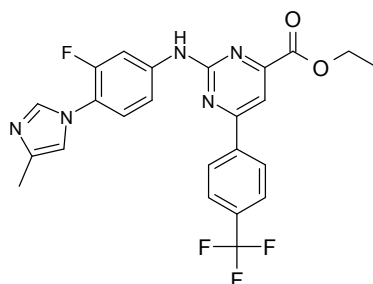
2-[2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-isopropil-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



30 Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 165, se hace reaccionar el 2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo (115 mg, 0,3 mmoles) con cloruro de metil-magnesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado (66 mg, 59%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 370,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,99 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25-7,35 (2H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,92 (ancha s, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,33 (d, 6H).

Ejemplo 219

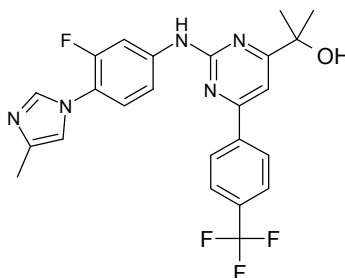
2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo



5 Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 217, pero reemplazando el 5-metil-2,4-dioxo-hexanoato de etilo por el 2,4-dioxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butirato de etilo (576 mg, 2,0 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (128 mg, 13%). EM ISP (m/e) = 486,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,25 (d, 2H), 8,08 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30-7,35 (2H), 6,96 (s, 1H), 4,54 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (t, 3H).

Ejemplo 220

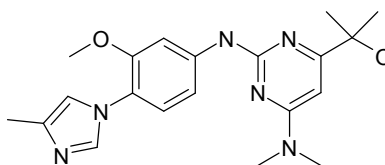
2-[2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil-amino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



10 Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 165, se hace reaccionar el 2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil-amino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo (87 mg, 0,18 mmoles) con cloruro de metil-magnesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado (47 mg, 55%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 472,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,19 (d, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (ancha s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28-7,32 (2H), 6,98 (s, 1H), 3,68 (ancha s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

Ejemplo 221

2-[6-dimetil-amino-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

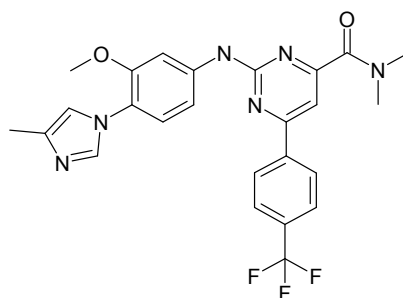


20 a) 2-(2-cloro-6-dimetil-amino-pirimidin-4-il)-propan-2-ol
Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 88b), pero reemplazando el 2-cloro-6-etoxi-pirimidina-4-carboxilato de etilo por el 2-cloro-6-dimetil-amino-pirimidina-4-carboxilato de metilo (645 mg, 3,0 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (504 mg, 78%). EM ISP (m/e) = 216,2 [(M+H)⁺].

25 b) 2-[6-dimetil-amino-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar el 2-(2-cloro-6-dimetil-amino-pirimidin-4-il)-propan-2-ol (65 mg, 0,3 mmoles) con 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil-amina (61 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (24 mg, 21%). EM ISP (m/e) = 383,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,75 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,38 (ancha s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Ejemplo 222

35 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil-amino]-6-morfolin-4-il]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



a) ácido 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico

Se añade el Pd(dppf)Cl₂ (0,214 g, 0,02 mmoles) a una mezcla de 2,4-dicloropirimidina-6-carboxilato de etilo (2,07 g, 10 mmoles) y ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico (1,90 g, 10 mmoles) en DME (100 ml) y una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml) y se agita la mezcla en atmósfera de argón a 80°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua-hielo (100 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se extrae la fase orgánica con una solución saturada de carbonato sódico (50 ml). Se reúnen las fases acuosas, se acidifican por adición de HCl del 25% (100 ml) y después se extraen con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se recrystaliza el sólido restante en acetato de etilo/heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,82 g, 60%) en forma de sólido ligeramente rojo. EM ISN (m/e) = 301,2 [(M-H)]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,33 y 7,84 (2 d, 2 x 2H).

b) dimetilamida del ácido 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico

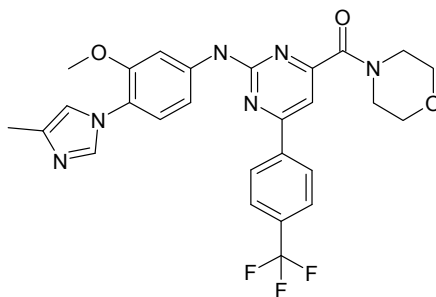
Se añade el cloruro de oxalilo (0,38 ml, 4,5 mmoles) y N,N-dimetilformamida (0,03 ml) a una suspensión del ácido 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico (303 mg, 1,0 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla durante 3 h y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en dicloro-metano (25 ml) y se agita la solución junto con una solución acuosa de dimetilamina al 60 % (1,2 ml, 13,3 mmoles) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (8 ml) durante 1 h a. Se diluye la mezcla con diclorometano (25 ml), se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-40% acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (215 mg, 65%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 330,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,24 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 d, 2H), 3,17 (s, 6H).

c) dimetilamida del ácido 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina-4-carboxílico

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar la dimetilamida del ácido 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico (99 mg, 0,3 mmoles) con 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (76 mg, 51%). EM ISP (m/e) = 497,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,21 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,18 y 3,15 (2 s, 2 x 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 225

[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-morfolin-4-il-metanona



a) [2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-morfolin-4-il-metanona

Se añaden el cloruro de oxalilo (0,38 ml, 4,5 mmoles) y N,N-dimetilformamida (0,03 ml) a una suspensión del ácido 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico (303 mg, 1,0 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla durante 3 h y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano (25 ml) y se agita la solución con morfolina (0,174 ml, 2,0 mmoles) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (8 ml) durante 1 h a. Se diluye la mezcla con diclorometano (25 ml), se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-40% acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (260

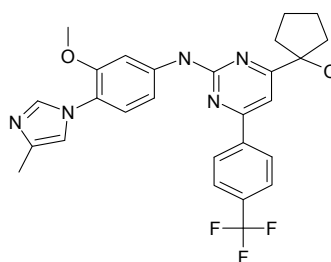
mg, 66%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 372,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,25 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 3,83 (ancha s, 4H), 3,74 (m, 4H).

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-morfolin-4-il-metanona

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar la dimetilamida del ácido 2-cloro-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico (112 mg, 0,3 mmoles) con 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (42 mg, 27%). EM ISP (m/e) = 539,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,21 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,2-7,3 (2H), 6,91 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 y 3,69 (2 m, 2 x 4H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 226

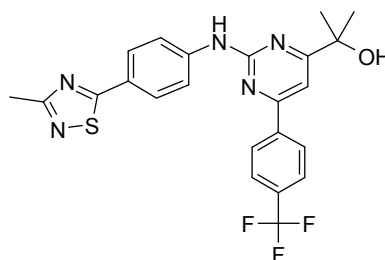
1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-ciclopentanol



Se añade a 0°C durante 1 min una solución del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo (99 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) a una solución 0,3 M de butano-1,4-bis(bromuro de magnesio) en tetrahidrofurano (1,6 ml, 0,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min y después durante 2 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 10%) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM ISP (m/e) = 510,4 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,20 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85-2,25 (m, 4H).

Ejemplo 227

2-[2-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



a) 4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenilamina

A una suspensión del 3-metil-5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol (422 mg, 1,9 mmoles, CAS 800408-77-9, Wilkins, D.J.; Bradley, P.A., Science of Synthesis 13, 277-295, 2004) en etanol (19 ml) se le añade con agitación el cloruro de estaño(II) (1,86 g, 9,54 mmoles) y se calienta a 70°C durante 4 horas. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa fría y saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la suspensión durante 30 minutos, se separa el sólido por filtración y se lava con agua. Se calienta el residuo dos o tres veces con tetrahidrofurano y se filtra. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se agita el residuo con éter de dietilo, se separa el sólido por filtración y se lava con éter de dietilo / heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (355 mg, 97%). EM ISP (m/e) = 192,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (d, 2H), 6,63 (d, 3H), 6,01 (ancha s, 2H, NH₂), 2,54 (s, 3H).

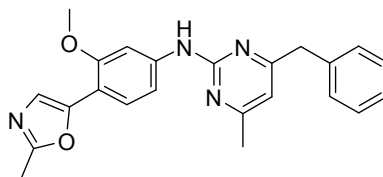
b) 2-[2-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

En atmósfera de nitrógeno se agitan durante 10 minutos el acetato de paladio(II) (3,6 mg, 0,016 mmoles) y el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,032 mmoles) en dioxano (1 ml). Se añaden el tert-butilato sódico (29 mg, 0,3 mmoles), la 4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenilamina (38 mg, 0,20 mmoles) y el 2-[2-cloro-6-(4-trifluormetil-fenil)pirimidina-4-il]-propan-2-ol (70 mg, 0,22 mmoles) disuelto en dioxano (1 ml). En un horno microondas se calienta la

mezcla reaccionante a 130°C durante 30 minutos. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano / acetato de etilo (1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (26 mg, 28%). EM ISP (m/e) = 472,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,21 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,45 (ancha s, 1H, NH), 7,39 (s, 1H), 3,72 (s, 1H, OH), 2,73 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

Ejemplo 228

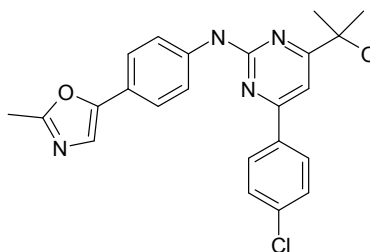
(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-amina



En atmósfera de nitrógeno se agitan durante 20 minutos el acetato de paladio(II) (5,4 mg, 0,024 mmoles) y el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (17 mg, 0,048 mmoles) en dioxano (3 ml). Se añaden el tert-butilato sódico (44 mg, 0,45 mmoles), la 3-metoxi-4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamina (61 mg, 0,30 mmoles, CAS 568556-28-5; E.J. Iwanowicz y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **13**(12), 2059-2063, 2003) y la 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (72 mg, 0,33 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 30 minutos en un horno microondas. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano y después cloruro de metileno / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (31 mg, 27%). EM ISP (m/e) = 387,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,26 – 7,33 (m, 5H), 7,15 (ancha s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 229

2-[6-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



a) ácido 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 224a), pero reemplazando el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico por el ácido 4-clorofenilborónico (1,04 g, 5 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (0,78 g, 58%). EM ISN (m/e) = 267,2 [(M-H)].

b) 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo

A una solución del ácido 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,35 g, 5,0 mmoles) en etanol (50 ml) se le añade éter de dietilo (10 ml) que previamente se ha saturado con ácido clorhídrico gaseoso a. Se agita la mezcla reaccionante durante 24 h a. Se concentra la solución a presión reducida y se disuelve el aceite residual en acetato de etilo. Se lava la solución con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se cristaliza el material residual en acetato de etilo/heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,17 g, 78%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISN (m/e) = 297,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,31 (s, 1H), 8,13 y 7,53 (2 d, 2 x 2H), 4,53 (q, 2H), 1,47 (t, 3H).

c) 2-[2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

A una solución del 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo (297 mg, 1,0 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade durante 2 min una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano (0,80 ml, 2,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min y después durante 2 h a. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material residual por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-50% acetato de etilo, obteniéndose después de la cristalización en acetato de etilo/heptano el compuesto epigrafiado (185 mg, 65%) en

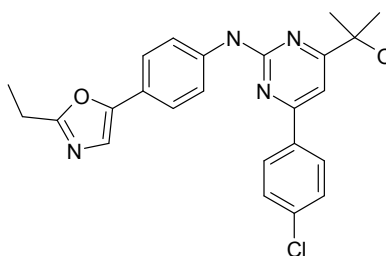
forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 283,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,07 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 3,16 (s, 1H), 1,62 (s, 6H).

d) 2-[6-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar el 2-[2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol (112 mg, 0,3 mmoles) con 4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamina (61 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (28 mg, 22%). EM ISP (m/e) = 421,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,04, 7,74, 7,63 y 7,50 (4 d, 4 x 2H), 7,20 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Ejemplo 230

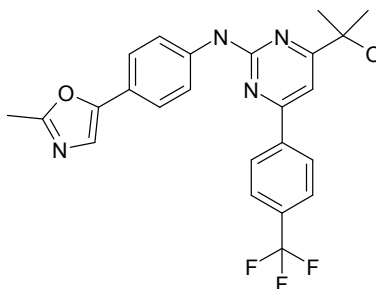
2-[6-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 229d), pero reemplazando la 4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamina por la 4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenilamina (57 mg, 0,2 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (12 mg, 14%). EM ISP (m/e) = 435,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,04, 7,74, 7,64 y 7,50 (4 d, 4 x 2H), 7,17 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,86 (q, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (t, 3H).

Ejemplo 231

2-[2-[4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



a) 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 229b), pero reemplazando el ácido 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico por el ácido 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,89 g, 6,0 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,83 g, 87%). EM ISP (m/e) = 331,0 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H), 8,30 y 7,82 (2 d, 2 x 2H), 4,55 (q, 2H), 1,48 (t, 3H).

b) 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 229c), pero reemplazando el 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo por el 2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo (661 mg, 2,0 mmoles), se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (486 mg, 77%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,23 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 3,12 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

c) 2-[2-[4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar el 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol (95 mg, 0,3 mmoles) con 4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamina (52 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (29 mg, 21%). EM ISP (m/e) = 455,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,20, 7,78, 7,75 y 7,63 (4 d, 4 x 2H), 7,31 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

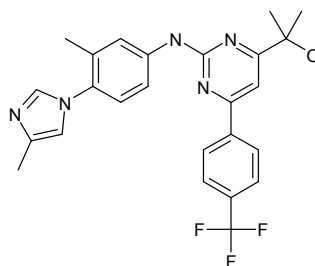
Ejemplo 232

2-[2-[4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol

Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar el 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol (95 mg, 0,3 mmoles) con 3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenilamina (59 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (91 mg, 63%). EM ISP (m/e) = 479,1 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,31 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,17 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo 235

2-[2-[3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol



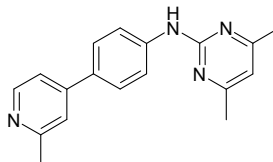
a) 4-metil-1-(2-metil-4-nitro-fenil)-1H-imidazol
Se mantiene en ebullición a reflujo durante 15 h una mezcla de 2-cloro-5-nitro-tolueno (2,0 g, 12 mmoles), 4-metilimidazol (1,0 g, 12 mmoles) y carbonato de cesio (5,7 g, 17,5 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,27 g, 50 %) en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISP (m/e) = 218,3 (100) [(M+H)⁺].

b) 3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina
Se agita a 70°C durante 1 hora una mezcla de 4-metil-1-(2-metil-4-nitro-fenil)-1H-imidazol (1,26 g, 5,8 mmoles) y cloruro estannoso dihidratado (6,81 g, 30,2 mmoles) en acetato de etilo (40 ml) y etanol (20 ml). Se trata la mezcla reaccionante con agua, se neutraliza con hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (1,08 g, 99 %) en forma de goma amarillenta. EM ISP (m/e) = 188,4 (100) [(M+H)⁺].

c) 2-[2-[3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
Aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se hace reaccionar el 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol (95 mg, 0,3 mmoles) con 3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenilamina (56 mg, 0,3 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (38 mg, 27%). EM ISP (m/e) = 468,2 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,88 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 236

(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-amina

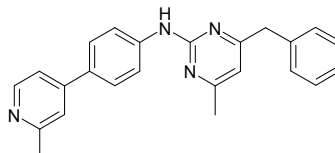


a) 4-(2-metil-piridin-4-il)-fenilamina
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-bromo-2-metilpiridina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)anilina por el método descrito en Organic Letters 8, 3421, 2006. Se obtiene en forma de sólido parduzco (rendimiento = 18%). EM ISP (m/e) = 185,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,80 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,74 8,34 (d, 1H), 7,51 (dxd, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dxd, 1H), 6,65 (dxd, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

b) (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-amina
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-(2-metil-piridin-4-il)-fenilamina y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. Se obtiene en forma de sólido amarillento (rendimiento = 33 %). EM ISP (m/e) = 291,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,73 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,55 (s, 1H); 7,47 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,50 (s, 3H oculto detrás del pico del DMSO), 2,34 (s, 6H).

Ejemplo 237

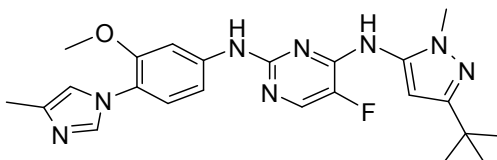
(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 a partir de la 4-(2-metil-piridin-4-il)-fenilamina y 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (ejemplo 43 a). Se obtiene en forma de sólido amarillento (rendimiento = 48 %). EM ISP (m/e) = 367,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,77 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

10 Ejemplo 238

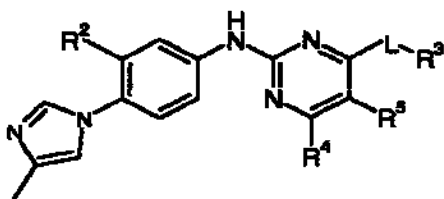
N4-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-fluor-N2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



- 15 En atmósfera de nitrógeno se agitan a 20°C durante 10 minutos el acetato de paladio(II) (5,4 mg, 0,024 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (17 mg, 0,048 mmoles) en dioxano (2,7 ml). Se añaden el tert-butóxido sódico (44 mg, 0,45 mmoles), la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (61 mg, 0,30 mmoles) y la (5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)-amina (94 mg, 0,33 mmoles, WO 2008-099210). Se calienta la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 minutos en un horno microondas. Se añaden el acetato de paladio(II) (5,4 mg, 0,024 mmoles), el 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (17 mg, 0,048 mmoles), el carbonato sódico (48 mg, 0,45 mmoles),
- 20 la (5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)-amina (85 mg, 0,3 mmoles) y dioxano (1 ml). Se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 200°C durante 30 minutos en un horno microondas. Se añade agua a la mezcla reaccionante enfriada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano y después diclorometano / metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto
- 25 epigrafiado en forma de sólido amarillo (41 mg, 30 %). EM ISP (m/e) = 451,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,02 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,45 (ancha s, 1H, NH), 6,11 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de general fórmula I-A-1



I-A-1

5 en la que

R² es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇, alquilo C₁-C₇, ciano o halógeno;

R³ es alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁-C₇, (CH₂)₂NR⁸, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁-C₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es oxazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o mas R' para cualquier definición de L, o es halogeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₇, OC(O)-alquilo C₁-C₇ o C(O)NH₂ siendo para L un enlace, o es alcoxi C₁-C₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₇, OC(O)-alquilo C₁-C₇ o C(O)NH₂ siendo para L -CR₆R₇-, o es alkoxi C₁-C₇, hidroxilo or NR⁸₂ siendo para L C(O);

R' es halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, ciano, alquilo C₁-C₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₇;

Ar es un grupo heteroarilo de cinco eslabones o es piridinilo;

Z es CH o N;

R⁴, R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, C(O)O-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₇ e hidroxilo, y con la condición de que R⁴ pueda ser hidroxilo o NR⁸₂;

y en donde R⁴ y R⁵ pueden formar junto con los átomos de carbono correspondientes a los que están unidos un anillo adicional con -(CH₂)_{3,4};

L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, o -C(O)-;

R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁-C₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa del mismo.

35 2. Un compuesto de la fórmula I-A-1 según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

(4-bencil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-bencil)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(3-cloro-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[5-metil-4-(1-fenil-etil)-pirimidin-2-il]-amina

40 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3,4,5-trifluor-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(3,4-difluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(4-cloro-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(2,6-dicloro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(2-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

45 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-6-(3,3,4,4-pentafluor-butoxi)-pirimidin-2-il]-amina

{4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-5-metil-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

{4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

50 {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-pirimidin-2-il}-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina

(4-bencil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

(4-etoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

55 [4-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

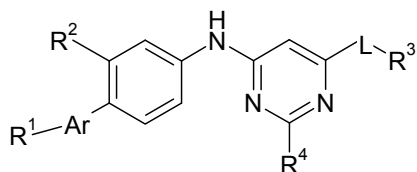
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il]-amina

(4-isopropoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

[4-(4-fluor-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-tert-butil-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 2-{6-etoxi-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol
 5 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-amina
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 [4-butil-6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 10 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-pirimidin-2-il)-amina
 5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzoniitrilo
 5-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzoniitrilo
 [5-etil-4-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-2-il]-amina
 15 [4-(2,5-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-cloro-3-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-cloro-fenil)-5-propil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 20 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-metoxi-4-fenil-pirimidin-2-il)-amina
 (4-ciclopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 4-bencil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-5-carboxilato de etilo
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-pent-3-enil)-5-fenil-pirimidin-2-il]-amina
 6-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 25 [4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4-isobutil-6-metil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4,6-dietil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-6-fenil-pirimidin-2-il)-amina
 (4-furan-2-il-6-trifluormetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 30 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina
 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4,6-bis-trifluormetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4-isopropil-6-trifluormetil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 (4,6-diisopropil-pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 35 [4-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-tiofen-2-il-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 6-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 6-ciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piridin-2-il-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 40 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 6-(4-cloro-bencil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-carboxilato de etilo
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-[6-etil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
 2-{6-isopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 45 2-{6-ciclopropil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-tert-butil-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-(4-cloro-bencil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 50 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
 1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona
 3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-pentan-3-ol
 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
 2-{6-(2,4-dicloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 55 2-{6-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{6-(2-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-il}-propan-2-ol
 2-{2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-isopropil-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 2-[2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol
 60 2-{6-dimetilamino-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-propan-2-ol
 1-{6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-4-metil-piperidin-4-ol
 1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-ciclopentanol
 5-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzoniitrilo o
 2-[2-[3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-propan-2-ol.

65

3. Un compuesto de la fórmula I-B según la reivindicación 1



I-B

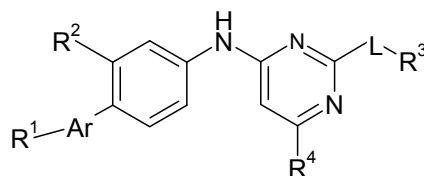
en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por hidroxilo;
 R^2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , ciano o halógeno;
 R^3 es alquilo C_{1-7} , alquenoilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por flúor, $(CH_2)_2O$ -alquilo C_{1-7} , $(CH_2)_2NR^8$, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , o es $(CH_2)_{0,1}$ -arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o es halógeno, hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea un enlace, o es alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea $-CR^6R^7-$, o es $CH_2-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} para el caso en el que L sea NR^8 , o es alcoxi C_{1-7} , hidroxilo o NR^8 para el caso en el que L sea $C(O)$;
- 10 R' es halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano, alquilo C_{1-7} sustituido por flúor, alcoxi C_{1-7} sustituido por flúor, SF_5 , o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-7} ;
- 15 Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;
- 20 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o es ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' , o es cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C_{1-7} y hidroxilo, o es hidroxilo o NR^8 ;
- 25 L es un enlace, $-CR^6R^7-$, $-O-$, $-NR^8-$ o $-C(O)-$;
- R^6 , R^7 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo, fenilo o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} , y con la condición de que R^6 puede ser también hidroxilo o alcoxi C_{1-7} ;
- 30 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
o sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. Un compuesto de la fórmula I-B, de conformidad con la reivindicación 3, en donde los compuestos son:

- 35 (6-bencil-2-cloro-pirimidin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
{6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-metil-pirimidin-4-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

5. Un compuesto de fórmula I-C



I-C

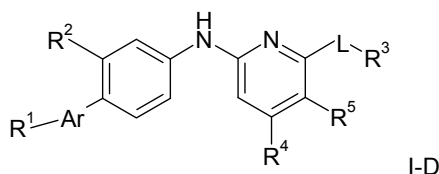
en la que

- 40 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por hidroxilo;
 R^2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , ciano o halógeno;
 R^3 es alquilo C_{1-7} , alquenoilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por flúor, $(CH_2)_2O$ -alquilo C_{1-7} , $(CH_2)_2NR^8$, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , o es $(CH_2)_{0,1}$ -arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o es halógeno, hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea un enlace, o es alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea $-CR^6R^7-$, o es $CH_2-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} para el caso en el que L sea NR^8 , o
- 45 es halógeno, hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea un enlace, o es alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea $-CR^6R^7-$, o es $CH_2-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} para el caso en el que L sea NR^8 , o
- 50 es halógeno, hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea un enlace, o es alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $OC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $C(O)NH_2$ para el caso en el que L sea $-CR^6R^7-$, o es $CH_2-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} para el caso en el que L sea NR^8 , o

- es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR⁸₂ para el caso en el que L sea C(O);
- R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;
- 5 Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, thiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;
- R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, C(O)O-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₇ y hidroxilo o es hidroxilo o NR⁸₂;
- 10 L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;
- R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;
- 15 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- o su sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

20 6. Un compuesto de fórmula I-C, de conformidad con la reivindicación 5, en donde el compuesto es (2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]amina.

7. Un compuesto de fórmula I-D



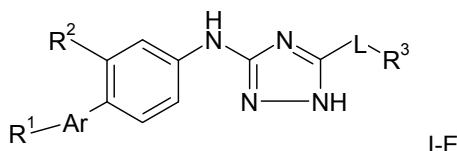
25 en la que

- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo;
- R² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, ciano o halógeno;
- R³ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁₋₇, (CH₂)₂NR⁸₂, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁₋₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R' para cualquier definición de L, o es halógeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea un enlace, o es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea -CR⁶R⁷-, o es CH₂-C(O)O-alquilo C₁₋₇ para el caso en el que L sea NR⁸₂, o es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR⁸₂ para el caso en el que L sea C(O);
- 30 R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;
- Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, thiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;
- 45 R⁴, R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, C(O)O-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por uno o más grupos elegidos entre flúor, hidroxilo, ciano o cicloalquilo, o son ciano, fenilo, bencilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más R', o son cicloalquilo o heterocicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₇ y hidroxilo, y con la condición de que R⁴ pueda ser hidroxilo o NR⁸₂, y en los que R⁴ y R⁵ junto con los átomos de carbono correspondientes a los que están unidos pueden formar un anillo adicional con -(CH₂)_{3,4};
- 50 L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;
- R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;
- 55 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- o su sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

8. Un compuesto de fórmula I-D de conformidad con la reivindicación 7, en donde los compuestos son :

N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-fenil-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-pentafluorsulfanil-fenil)-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N'-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-piridina-2,6-diamina
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-trifluorometil-N'-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2,6-diamina o
 [2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-piridin-4-il]-metanol.

9, Un compuesto de fórmula I-E



en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo;

R² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, ciano o halógeno;

R³ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, (CH₂)₂O-alquilo C₁₋₇, (CH₂)₂NR⁸, o es 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, cicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es heterocicloalquilo, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo o S(O)₂-alquilo C₁₋₇, o es (CH₂)_{0,1}-arilo o es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más

R' para cualquier definición de L, o

es halógeno, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea un enlace, o

es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₇, OC(O)-alquilo C₁₋₇ o C(O)NH₂ para el caso en el que L sea -CR⁶R⁷-, o

es CH₂-C(O)O-alquilo C₁₋₇ para el caso en el que L sea NR⁸, o

es alcoxi C₁₋₇, hidroxilo o NR⁸ para el caso en el que L sea C(O);

R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido por flúor, alcoxi C₁₋₇ sustituido por flúor, SF₅, o es un grupo heteroarilo de cinco eslabones, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇;

Ar es [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-5-ilo, thiazol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o es piridinilo;

L es un enlace, -CR⁶R⁷-, -O-, -NR⁸- o -C(O)-;

R⁶, R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, fenilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆, y con la condición de que R⁶ pueda ser también hidroxilo o alcoxi C₁₋₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

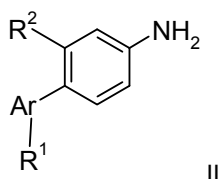
10. Un compuesto de fórmula I-E de conformidad con la reivindicación 9, cuyos compuestos son

[5-(4-cloro-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o

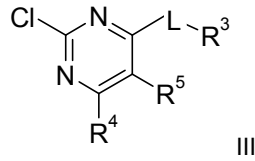
[5-(4-fluor-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se ha definido en las reivindicaciones 1 – 10, cuyo procedimiento comprende

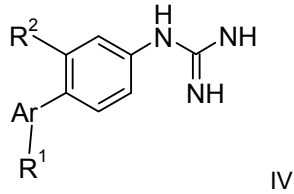
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



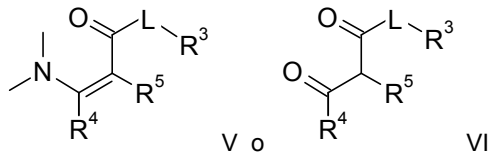
con un compuesto de la fórmula



o, como alternativa, hacer reaccionar un compuesto

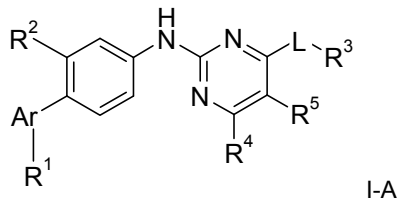


con un compuesto de la fórmula

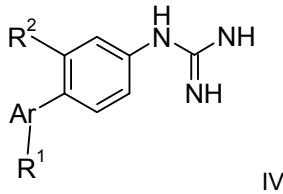


5

para formar un compuesto de la fórmula

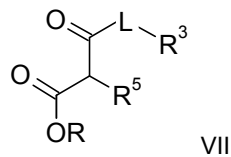


cuyos sustituyentes tienen los significados descrito en la reivindicación 1 o, como alternativa, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

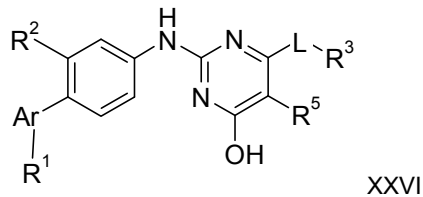


10

con un compuesto de la fórmula



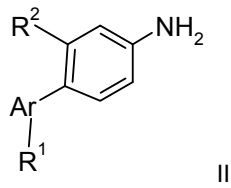
en la que R es alquilo C₁₋₄, para formar un compuesto de la fórmula



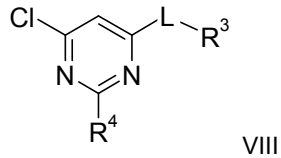
15

que después puede convertirse en un compuesto I-A, o

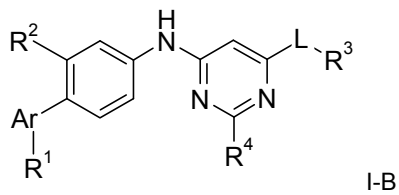
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



con un compuesto de la fórmula



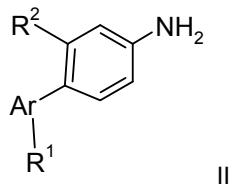
para formar un compuesto de la fórmula



5

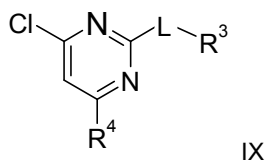
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1-10, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

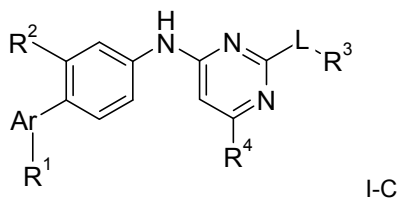


10

con un compuesto de la fórmula



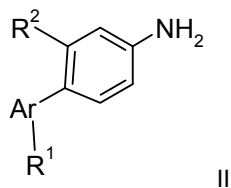
para formar un compuesto de la fórmula



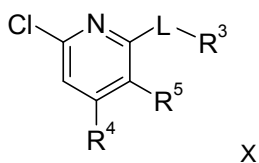
15

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1-10, o

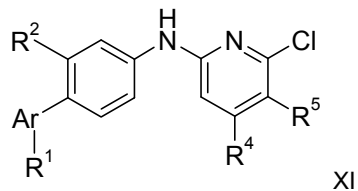
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



o, como alternativa, un compuesto de la fórmula

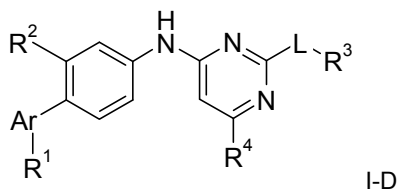


con un compuesto de la fórmula

5

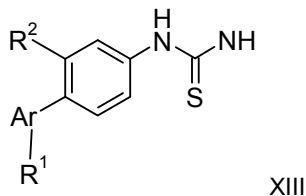


para formar un compuesto de la fórmula

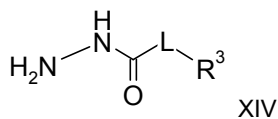


10 en la que los sustituyentes tienen los significados descritos en las reivindicaciones 1-10, o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

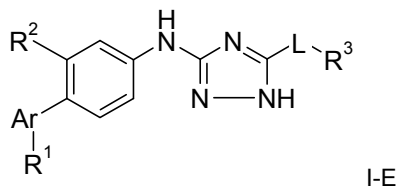


con un compuesto de la fórmula



15

para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1-10, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

12. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

13. Un medicamento según la reivindicación 12 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multi-infarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

5