

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 433**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2009 E 09738214 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2285801**

54 Título: **Proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamidas**

30 Prioridad:

30.04.2008 EP 08155501

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

02.01.2014

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**D'ANELLO, MATTEO;
BATTISTINI, CARLO;
FORNARETTO, MARIA GIOIA y
VANOTTI, ERMES**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 433 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

Proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamidas

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamidas y a los compuestos intermedios útiles de tal proceso.

- 5 El documento WO2007110344 describe y reivindica heteropentaciclos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y su uso como agentes terapéuticos, en particular en el tratamiento del cáncer y de trastornos proliferativos celulares.

Los compuestos de heteropentaciclos representativos, opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, son, por ejemplo:

- 10 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 15 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 20 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico y
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 25 Tales compuestos están dotados de actividad de inhibición de proteína quinasas, más en particular, actividad de inhibición de Cdc7 o Cdc7/Cdks.

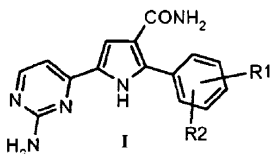
De manera más específica, los compuestos preparados según esta invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres y de trastornos proliferativos celulares.

Los compuestos también pueden ser activos como inhibidores de otras proteína quinasas y así pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas a otras proteína quinasas.

- 30 Estos compuestos, y los análogos de los mismos, se pueden preparar según un proceso químico conocido que comprende, básicamente, la reacción de condensación entre un derivado del ácido carboxílico con una forma activada de amoníaco, o con una amina para proporcionar la amida deseada. Tal derivado de ácido carboxílico, a su vez, se prepara según un procedimiento que comprende el acoplamiento de una halocetona con un beta-cetoéster, una reacción de Hantzsch y una hidrólisis. Como referencia, este proceso se describe en la solicitud de patente
 35 WO2007110344 anteriormente mencionada.

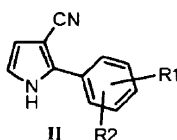
A este respecto, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de heteropentaciclo se pueden preparar de manera ventajosa por medio de un proceso que permite obtener los productos deseados con rendimientos y purezas elevadas, y con un número limitado de etapas.

Por lo tanto, un primer objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamidas de fórmula (I):



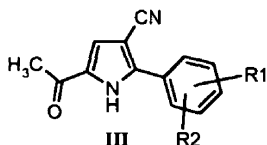
en la que R_1 y R_2 representan independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aroilo, ésteres de carboxilo, ciano o nitro, cuyo proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un pirrol de fórmula (II):



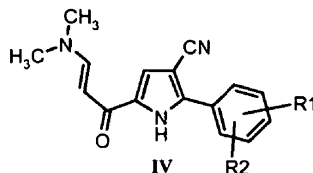
en la que R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente, con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis;

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III):



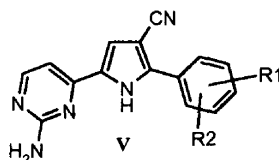
en la que R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente, con un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida,

(c) hacer reaccionar la enaminona resultante de fórmula (IV):



en la que R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente, con guanidina o una sal de la misma, y después,

(d) hidrolizar el grupo ciano del compuesto resultante de fórmula (V)



en la que R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente en condiciones ácidas, para obtener la amida de fórmula (I), como se definió anteriormente en forma de sal;

y convertir la sal resultante en la base libre en condiciones básicas.

Un objetivo adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de una 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamida de fórmula (I) como se definió anteriormente, cuyo proceso comprende la hidrólisis del grupo ciano del compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente en condiciones ácidas, y después la conversión de la forma de sal resultante de la amida de fórmula (I) como se definió anteriormente en la base libre en condiciones básicas.

Los compuestos finales se pueden aislar y purificar mediante el uso de procedimientos convencionales, por ejemplo cromatografía y/o cristalización y formación de sales.

Las carboxamidas de fórmula (I) como se definieron anteriormente se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Las carboxamidas de fórmula (I) como se definieron anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, se pueden formular posteriormente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

- 5 Además, otro objetivo de la presente invención es un compuesto intermedio de fórmula III, IV o V como se definió anteriormente, así como los procesos para su preparación.

En la presente memoria descriptiva, los términos

"halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o fluoro, más preferiblemente cloro o fluoro;

- 10 "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares; "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos simples o múltiples que incluyen, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares;

- 15 "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo simple (p.ej. fenilo) o múltiples anillos condensados (p.ej. naftilo o antrilo), cuyos anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos (p.ej. 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares) con tal de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático; los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo; en el nombre de los compuestos de fórmula I, arilo es un fenilo sustituido con R₁ y R₂ como se definieron anteriormente;

"aroilo" se refiere a arilcarbonilo Ar-CO- en el que el arilo es como se definió en la presente memoria;

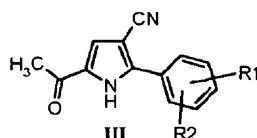
- 20 "ésteres de carboxilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-arilo, en los que alquilo y arilo son como se definieron en la presente memoria;

"ciano" o "nitrilo" se refieren al grupo -CN;

"nitro" se refiere al grupo -NO₂.

- 25 Los compuestos preferidos según la invención son aquellos en los que R₁ y R₂ representan independientemente átomos de hidrógeno o halógeno o grupos alquilo o alkoxi, más preferiblemente grupos metilo, átomos de flúor o cloro.

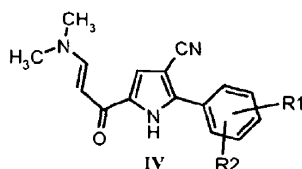
Como se indicó anteriormente, la presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (III):



en la que R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente.

- 30 Un objetivo adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) como se definió anteriormente, mediante la reacción de un pirrol de fórmula (II) como se definió anteriormente con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis.

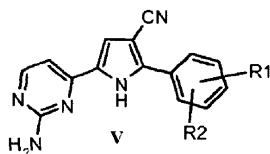
La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (IV):



- 35 en la que R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como se definió anteriormente, mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (III) como se definió anteriormente con un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida.

También se proporciona un compuesto de fórmula (V)



en la que R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente.

5 Por último, la presente invención comprende un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente mediante la reacción del compuesto de fórmula (IV) como se definió anteriormente con guanidina o una sal de la misma.

10 La acilación de un compuesto de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo preferiblemente con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo tricloruro de aluminio o tetracloruro de titanio, trabajando con refrigeración, p.ej. a una temperatura de -5°C a 0°C , o a temperatura ambiente, en un disolvente orgánico anhidro, p.ej. diclorometano. Se describe una reacción similar en J. Het. Chem. 1983, 20, 61.

15 La conversión de un compuesto de fórmula (III) en la enaminona de fórmula (IV) se puede llevar a cabo mediante el uso de un dialquil acetal, por ejemplo el dimetil acetal o diisopropil acetal, de N,N-dimetilformamida. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura de 60°C a 90°C , en un disolvente orgánico tal como, p.ej., tolueno, benceno, dicloroetano o dimetilformamida. Se describió una transformación análoga, por ejemplo, en Heterocycles 1998, 47, 689.

20 La conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo mediante la reacción con guanidina, hidrocloreto de guanidina o carbonato de guanidina. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 80°C a 130°C , en un disolvente orgánico tal como, p.ej., acetamida, N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida. Tales tipos de conversión se describen en la bibliografía científica, por ejemplo en J. Het. Chem. 1989, 26, 1147.

25 La hidrólisis en condiciones ácidas del derivado de nitrilo de fórmula (V) para proporcionar las carboxamidas de fórmula (I) se lleva a cabo preferiblemente en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico concentrado, más preferiblemente en proporciones entre 1 a 1 y 5 a 1, opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 120°C , en particular a una temperatura de 60°C a 90°C . Por ejemplo, se describe una hidrólisis análoga en J. Org. Chem. 2005, 70, 1926.

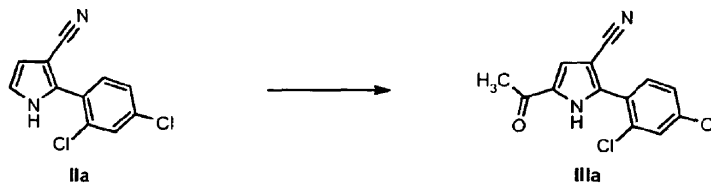
Tras la basificación con amoníaco acuoso concentrado, hidróxido sódico o hidróxido potásico, la base libre se filtra en forma de un precipitado.

30 Los compuestos de partida y los reactivos empleados en el proceso de la presente invención son compuestos conocidos, o se pueden obtener de compuestos conocidos mediante el uso de métodos muy conocidos. En particular, los compuestos de partida de fórmula (II) como se definieron anteriormente son conocidos o se pueden obtener con reacciones conocidas que parten de compuestos conocidos, véanse por ejemplo los compuestos y sus preparaciones descritas en los documentos EP 0347.488; EP 0312.723 y EP 0358.047.

35 Los ejemplos siguientes ilustran, pero no limitan, la invención.

Ejemplo 1

Etapas I 5-Acetil-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (III, $R_1=R_2=\text{Cl}$)

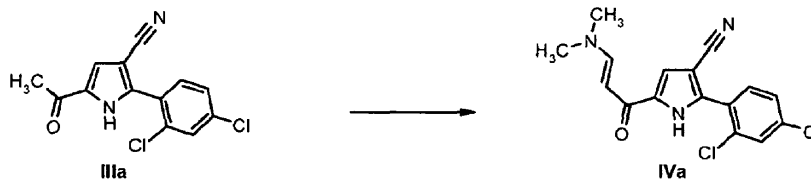


40 A una mezcla de 2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (6,00 g, 25,30 mmol, véase el documento EP 0312,723) en 120 mL de diclorometano se le añadió cloruro de acetilo (3,18 g; 40,49 mmol) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a $+2^{\circ}\text{C}$ y se añadió tricloruro de aluminio anhidro (8,10 g, 60,73 mmol) en porciones pequeñas durante un periodo de 20 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C . Tras la finalización de la adición, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se dejó con agitación durante 3 horas.

Después, la mezcla se vertió lentamente en una disolución helada de HCl 2 M (120 mL) e isopropanol (28 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con una mezcla de diclorometano (120 mL) e isopropanol (28 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida hasta una suspensión espesa, que se trató con agitación con isopropanol (30 mL) y se diluyó con agua (60 mL) a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante succión y se secó a vacío a +50 °C para proporcionar 6,51 g de producto en forma de cristales blancos esponjosos. Rendimiento = 92%.

^1H -RMN (DMSO-d_6), δ ppm: 2,45 (s, 3 H) 7,59 (m, 3 H) 7,86 (dd, 1 H) 13,05 (s ancho, 1H). HRMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calc.: 279,0087, hallado: 279,0091.

Etapa II 2-(2,4-Dicloro-fenil)-5-((E)-3-dimetilamino-acrilil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (IV, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$)



A una suspensión de 5-acetil-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (6,2 g, 22,21 mmol) en 155 mL de tolueno se le añadió diisopropil acetal de N,N-dimetilformamida (18,6 mL; 88,85 mmol). La mezcla se dejó con agitación durante 34 horas a 70 °C. Después, se añadió una cantidad adicional de reactivo (4,6 mL; 22,21 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante otras 18 horas con una agitación eficaz.

Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante succión, se lavó con 25 mL de tolueno y se secó al aire para proporcionar 6,8 g de producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 91%.

^1H -RMN (DMSO-d_6), δ ppm: 2,90 (m, 3 H) 3,15 (s ancho, 3 H) 5,74 (d, 1H) 7,37 (d, 1H) 7,57 (m, 2 H) 7,69 (d, 1H) 7,82 (dd, 1H) 12,64 (s ancho, 1H).

HRMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calc.: 334,0509, hallado: 334,0513.

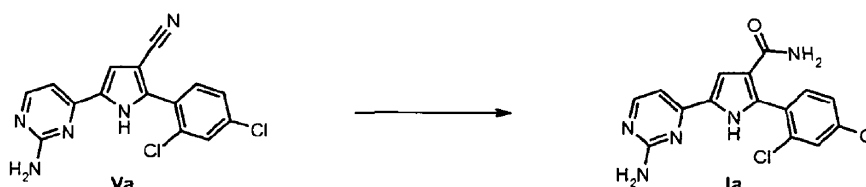
Etapa III 5-(2-Amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (V, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$)



A una suspensión de 2-(2,4-dicloro-fenil)-5-((E)-3-dimetilamino-acrilil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (6,80 g, 20,35 mmol) en 82 mL de N,N-dimetilformamida se le añadió carbonato de guanidina (9,17 g, 101,75 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 18 horas con una agitación eficaz. Después, se añadió una cantidad adicional de carbonato de guanidina (1,83 g; 20,35 mmol) a la mezcla y el calentamiento a 115 °C se prolongó durante otras 22 horas. La mezcla resultante se diluyó mediante la adición gota a gota de 325 mL de agua a lo largo de 30 minutos. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 100 mL de agua, se secó al aire y, finalmente, en un horno de vacío a 60 °C, lo que proporcionó 5,58 g de producto en forma de un polvo marrón claro. Rendimiento = 83%.

^1H -RMN (DMSO-d_6), δ ppm: 6,48 (s ancho, 2H) 7,00-8,28 (m, 6 H) 12,70 (s ancho, 1H). HRMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calc.: 330,0308, hallado: 330,0317.

Etapa IV Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (I, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$)



A una disolución de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (210 mg, 0,636 mmol) en 1,70 mL de ácido trifluoroacético se le añadieron de manera secuencial 0,21 mL de agua y 0,42 mL de ácido sulfúrico del 98% con una agitación eficaz. La mezcla se dejó con agitación durante 8 horas a 70 °C y, después, se diluyó mediante la adición gota a gota de 3 mL de agua a lo largo de un periodo de 10 minutos.

La mezcla de reacción se basificó (pH 10-12) mediante la adición de amoníaco acuoso del 30% con agitación, y se filtró la base libre en forma de un precipitado. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 1 mL de agua y finalmente se secó en un horno de vacío a 50 °C, lo que proporcionó 186 mg de producto en forma de un sólido blanquecino. R = 84%.

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,81 (s ancho, 1H) 6,95 (s ancho, 2H) 7,01 (d, $J=5,73$ Hz, 1H) 7,37 (s ancho, 1H) 7,46 (d, $J=2,68$ Hz, 1H) 7,68 (dd, $J=1,77, 0,55$ Hz, 1H) 8,23 (d, $J=5,73$ Hz, 1H) 12,17 (s ancho, 1H); ESI (+) MS: m/z 348 (MH^+).

HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) calculado: 348,0414, hallado: 348,0415.

Ejemplo 2

- 10 Trabajando como se describió en las etapas I-IV del Ejemplo 1, y partiendo del pirrol sustituido de manera adecuada de fórmula II ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$; $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{H}$; $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$; $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{F}$; $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{H}$; $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{F}$; $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{OCH}_3$ y $\text{R}_1=\text{F}$, $\text{R}_2=\text{Cl}$.), se obtuvieron los compuestos siguientes:

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;

- 15 hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- 20 hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

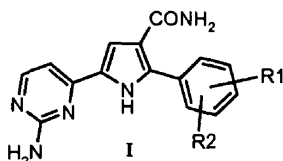
hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico y

- 25 hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

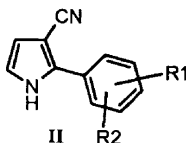
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamida de fórmula (I):



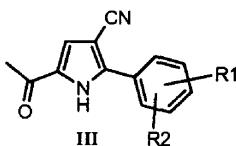
en la que R₁ y R₂ representan independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aroilo, ésteres de carboxilo, ciano o nitro, cuyo proceso comprende:

- (a) hacer reaccionar un pirrol de fórmula (II):



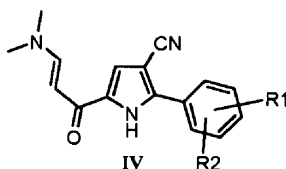
en la que R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente, con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis;

- (b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III):



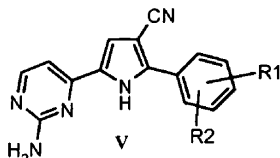
en la que R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente, con un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida,

- (c) hacer reaccionar la enaminona resultante de fórmula (IV):



en la que R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente, con guanidina o una sal de la misma, y después,

- (d) hidrolizar el grupo ciano del compuesto resultante de fórmula (V):



en la que R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente en condiciones ácidas, para obtener la amida de fórmula (I), como se definió anteriormente en forma de sal;

y convertir la sal resultante en la base libre en condiciones básicas, en el que

el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

el término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos simples o múltiples;

el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo

simple o múltiples anillos condensados, cuyos anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos, con tal de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático; el término "aróilo" se refiere a arilcarbonilo Ar-CO- en el que el arilo es como se definió anteriormente.

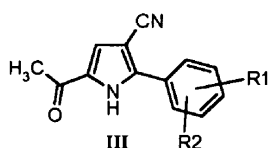
2. Un proceso para la preparación de una 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamida de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende:

- la hidrólisis del grupo ciano del compuesto de fórmula (V) como se definió en la reivindicación 1 en condiciones ácidas, y después

convertir la forma de sal resultante de la amida de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 en la base libre en condiciones básicas.

3. Un proceso según la reivindicación 1 ó 2 que comprende además convertir la carboxamida de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 en sales farmacéuticamente aceptables.

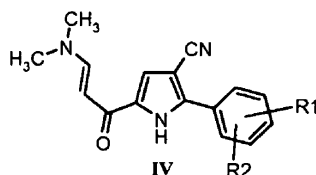
4. Un compuesto de fórmula (III):



en la que R₁ y R₂ son como se definieron en la reivindicación 1.

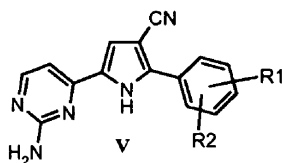
5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) como se definió en la reivindicación 4, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un pirrol de fórmula (II) como se definió en la reivindicación 1 con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis.

6. Un compuesto de fórmula (IV):



7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como se definió en la reivindicación 6, cuyo proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (III) como se definió en la reivindicación 1 con un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida.

8. Un compuesto de fórmula (V):



en la que R₁ y R₂ son como se definieron en la reivindicación 1.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V) como se definió en la reivindicación 8, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) como se definió en la reivindicación 1 con guanidina o una sal de la misma.

10. Un proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, caracterizado porque la acilación de un compuesto de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis, trabajando con refrigeración a una temperatura de -5° C a 0° C, o a temperatura ambiente, en un disolvente orgánico anhidro.

11. Un proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 7, caracterizado porque la conversión de un compuesto de fórmula (III) como se definió en la reivindicación 1 en la enaminona de fórmula (IV) como se definió en la

reivindicación 1 se lleva a cabo mediante el uso de un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, en un disolvente orgánico.

5 12. Un proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, caracterizado porque la conversión de un compuesto de fórmula (IV) como se definió en la reivindicación 1 en un compuesto de fórmula (V) como se definió en la reivindicación 1 se lleva a cabo mediante la reacción con guanidina, hidrocloreto de guanidina o carbonato de guanidina a una temperatura de 80 °C a 130 °C, en un disolvente orgánico.

10 13. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis en condiciones ácidas del derivado de nitrilo de fórmula (V) como se definió en la reivindicación 1 para proporcionar las carboxamidas de fórmula (I) como se definieron en la reivindicación 1 se lleva a cabo en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico concentrado, opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura desde la temperatura ambiente a 120 °C.

14. Un proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque la conversión en condiciones básicas de la sal de las carboxamidas de fórmula (I) como se definieron en la reivindicación 1 en la base libre se lleva a cabo disolviendo la sal en un disolvente adecuado y añadiendo una base en agua, agitando durante un periodo de tiempo adecuado, y filtrando la base libre en forma de un precipitado.

15