

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 532**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2007 E 07727064 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2004623**

54 Título: **Derivados de pirrol, tiofeno y furano sustituidos con piridilo y pirimidinilo, como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

27.03.2006 EP 06111766

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%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**VANOTTI, ERMES;
CALDARELLI, MARINA;
CIRLA, ALESSANDRA;
FORTE, BARBARA;
ERMOLI, ANTONELLA;
MENICHINCHERI, MARIA;
PILLAN, ANTONIO y
SCOLARO, ALESSANDRA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 532 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrol, tiofeno y furano sustituidos con piridilo y pirimidinilo, como inhibidores de cinasas

El mal funcionamiento de las proteínas cinasas (las PK) es el distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican las proteínas-cinasas. El aumento de las actividades de las PK está implicado también en muchas enfermedades no cancerosas. Para una referencia general al mal funcionamiento o la desregulación de las PK véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.

Entre las distintas proteínas cinasas conocidas en la técnica como implicadas en el crecimiento de las células cancerosas es la Cdc7, una serina-treonina cinasa conservada evolutivamente la que desempeña un papel fundamental en la unión de la regulación del ciclo celular y la duplicación del genoma, siendo esencial para la estimulación de los orígenes de la replicación del DNA (véase Montagnoli A. et al., EMBO Journal, 2002, Vol. 21, No. 12, 3171; Montagnoli A. et al., Cancer Research 2004, Vol. 64, October 1, 7110).

Son conocidos en la técnica varios compuestos heterocíclicos como inhibidores de las proteínas cinasas. Entre ellos están, por ejemplo, los pirrolo-pirazoles descritos en el documento WO2002/12242; los tetrahidroindazoles descritos en el documento WO2000/69846; las pirrolo-piridinas descritas en el documento WO2001/98299; las aminoftalazinonas descritas en el documento WO2003/014090 y los aminoindazoles descritos en el documento WO2003/028720. Los derivados de pirrol se describen en los documentos WO2001/001986, WO98/35944, los derivados de tiazol se exponen en el documento WO2002/030358 y los furanos y tiofenos se reivindican como inhibidores de cinasas en el documento WO2005/095386.

Los derivados de furano y tiofeno del documento WO2005/095386 se caracterizan por un tipo diferente de sustitución en la posición 2 y 3; en particular los compuestos más próximos dados a título de ejemplo son los derivados de furano y tiofeno sustituidos en la posición 2 con una carboxamida y sin sustituir en la posición 3.

El documento WO2006/012642 describe derivados de pirrol que modulan la actividad de uno o más receptores nucleares de esteroides, y el documento WO2003/068749 describe derivados de furano que modulan los receptores vanilloides.

Los piridilfuranos y piridiltiofenos se describen en el documento EP853083 como inhibidores de la biosíntesis de THF (tetrahidrofurano) y de la expresión de las CAM (moléculas de expresión celular); los piridilpirroles se describen en el documento WO98/02430 como antagonistas de las interleucinas y del factor de necrosis tumoral; se describen también allí ácidos y ésteres de pirrol. Los derivados de piperazinilfenilcarboxamida que contienen un anillo furano se describen en el documento WO95/04729 como antagonistas del receptor 5-HT1D. En el documento WO2005/100342 se describen y se reivindican pirroles sustituidos con pirimidina/piridina que tienen actividades antiproliferativas y de inhibición de la cinasa Erk2. En el documento WO2000/006085 se describen y se reivindican heterociclocarboxamidas como moduladores del receptor CCR5.

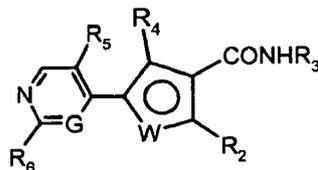
En la presente invención se han descubierto ahora algunos compuestos útiles, en terapia, como agentes frente a un hospedante de enfermedades causadas por y/o asociadas con la desregulación de la actividad de las proteínas cinasas y, más particularmente, de la actividad de Cdc7 o Cdc7/Cdks.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar compuestos dotados de una actividad de inhibición de proteínas cinasas y, más particularmente, una actividad de inhibición de Cdc7 o Cdc7/Cdks. En particular, la presente invención proporciona heteropentaciclos que están dotados de una actividad de inhibición de proteínas cinasas, especialmente actividad de inhibición de Cdc7 o Cdc7/Cdks. Más específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres incluyendo, pero sin limitarse a: carcinomas tales como carcinoma de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata, y de piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de estirpe linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de estirpe mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel fundamental de las PK, y, en particular, de Cdc7 y las Cdk como Cdk2 en la regulación de la proliferación celular, estos heteropentaciclos son útiles también en el tratamiento de una variedad de trastornos de la proliferación celular tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y restenosis.

Los compuestos de la invención como se describen a continuación pueden ser activos también como inhibidores de otras proteínas cinasas tales como, por ejemplo, proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, cinasa weel, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Nek, CK2, GSK3, SULK1, PKA, PKC, PDK, RET, KIT, LCK, TRKA y por lo tanto pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que

10 G es CH o un átomo de nitrógeno;

W es un átomo de oxígeno, NR₁ o S(O)_n; n es 0, 1 o 2;

R₁ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclioxialquilo y alcoxicarbonilo,

15 en donde el grupo cicloalquilo es un grupo alquilo cíclico de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos cíclicos y

el grupo arilo es un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos con la condición de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático;

20 R₂ es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo,

en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se han definido antes y el grupo heterociclilo

25 es un grupo saturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión se haga por medio del anillo heterocíclico o

30 es un grupo insaturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre y oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión se haga por medio del anillo heterocíclico;

R₄ es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo o alqueniilo opcionalmente sustituido;

R₅ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R₆ es un átomo de hidrógeno o NHR₇;

35 R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo o -CO-R₁ en donde R₁ es como se ha definido antes, en donde cicloalquilo y arilo son como se han definido antes; y

40 en donde cualquier alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógenos, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

cualquier cicloalquilo sustituido se refiere a un cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido,

aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

5 cualquier alqueno sustituido se refiere a grupos alqueno que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono vinílico (insaturado);

10 cualquier alquino sustituido se refiere a grupos alquino que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono acetilénico (insaturado);

cualquier heterociclilo sustituido se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para el cicloalquilo sustituido;

15 cualquier arilo sustituido se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminosulfonilo ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$), y aminosulfonilo sustituido; y

20 cualquier alcoxi sustituido se refiere al grupo alquil-O- sustituido";

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que los siguientes compuestos estén excluidos:

amida de ácido 2,5-di(piridin-4-il)-tiofeno-3-carboxílico,

metilamida de ácido 2,5-di(piridin-4-il)-tiofeno-3-carboxílico,

25 [4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-piridin-4-il-furano-3-carboxílico,

(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amida de ácido 5-piridin-4-il-furano-3-carboxílico y

N-[2-amino-1-(2,4-diclorobencil)etil]-5-[2-(metilamino)pirimidin-4-il] tiofeno-3-carboxamida.

30 Los compuestos de la fórmula (I), objeto de la invención, se pueden obtener por medio de un procedimiento sintético que comprende reacciones bien conocidas llevadas a cabo según técnicas convencionales, así como por medio de una fase sólida extremadamente versátil y/o un procedimiento combinatorio, estando todos ellos incluidos dentro del alcance de la invención.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I) se caracteriza porque W es NR_1 , R_1 y R_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y R_6 es NHR_7 en donde R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo opcionalmente sustituido y en donde cualquier alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógenos, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

40 cualquier arilo sustituido se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminosulfonilo ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$), y aminosulfonilo sustituido.

45 Más preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I) se caracteriza porque W es NR_1 ; R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno, R_2 es un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido en donde el grupo heterociclilo es como se ha definido antes para R_2 ; y R_6 es NH_2 y en donde cualquier alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógenos, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

50

cualquier heterociclilo sustituido se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para el cicloalquilo sustituido;

5 cualquier arilo sustituido se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, aminosulfonilo (NH₂-SO₂-), y aminosulfonilo sustituido.

10 Aún más preferidos son los compuestos de la fórmula (I) en la que W es NH o R₃ representa un átomo de hidrógeno. Específicamente, los compuestos preferidos, no limitantes, de la fórmula (I) de la invención, siempre que sea apropiado en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, son los siguientes:

- amida de ácido 2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A1),
- amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A2),
- amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A3),
- amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A4),
- 15 amida de ácido 5-piridin-4-il-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (A7),
- amida de ácido 5-piridin-4-il-2-m-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (A8),
- amida de ácido 5-piridin-4-il-2-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (A9),
- amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A11),
- amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A12),
- 20 amida de ácido 2-(2-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A13),
- amida de ácido 2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A14),
- amida de ácido 2-(2,3-dimetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A20),
- amida de ácido 5-piridin-4-il-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (C1),
- amida de ácido 2-furan-3-il-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (C2),
- 25 amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (E1),
- amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (E2),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (F1),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (F2),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F4),
- 30 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F13),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F14),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F15),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F16),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F17),
- 35 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F18),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F19),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F23),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F26),
- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F28),
- 40 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F30),

- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F31),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F33),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F34),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F35),
 5 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F36),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F38),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F39),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F40),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F41),
 10 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-bromo-2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F42),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-3-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F43),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dibromo-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F44),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F45),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-bromo-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F46),
 15 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F47),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F48),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F49),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F50),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F51),
 20 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F52),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F53),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G1),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G2),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G3),
 25 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G4),
 amida de ácido 5-(2-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N1),
 amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N2),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N3),
 amida de ácido 5-(2-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (N7),
 30 amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (N8),
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-tiofeno-3-carboxílico (S1),
 amida de ácido 5-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (V1) y
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-cloro-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (Z1).

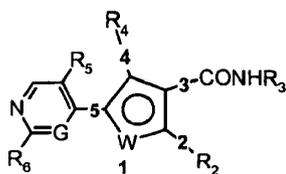
35 El compuesto más preferido según la presente invención es: amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F26) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un método para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular causados por y/o asociados con una alteración de la actividad de la cinasa Cdc7, administrando a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I como se ha definido antes.

En una realización preferida del método descrito antes, el trastorno de la proliferación celular es cáncer.

Los tipos específicos de cáncer que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de estirpe mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimatoso, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

Los enlaces del heteropentaciclo son aromáticos; la numeración de dicho heteropentaciclo es como se muestra a continuación:



(I)

En la presente descripción, a menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo a veces se definirán colectivamente como "ciclilo" por conveniencia.

El término "alquilo" o "Alk" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ilustra por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógenos, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un único o múltiples anillos cíclicos incluyendo, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido.

"Alquenilo" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de tales grupos vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo, y similares.

"Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono vinílico (insaturado).

"Alquinilo" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. "Alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono acetilénico (insaturado).

"Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-" que incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi y similares.

"Alcoxi sustituido" se refiere al grupo "alquil-O- sustituido".

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heterociclil-C(O)- y heterociclil sustituido-C(O)-, en donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Acilamino" se refiere al grupo $-C(O)NR'R'$ donde cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido y donde cada R' puede estar unido para formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo de heterociclilo o heterociclilo sustituido y en donde los alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria;

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil- $C(O)O-$, alquil sustituido- $C(O)O-$, aril- $C(O)O-$, aril sustituido- $C(O)O-$, cicloalquil- $C(O)O-$, cicloalquil sustituido- $C(O)O-$, heterocicil- $C(O)O-$, y heterocicil sustituido- $C(O)O-$, en donde los alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Amino sustituido" se refiere al grupo $-NR'R'$ en donde los R son como se han definido antes con la condición de que ambos R' no sean hidrógeno. Cuando R' es hidrógeno y el otro R' es alquilo, el grupo amino sustituido se denomina a veces en esta memoria alquilamino. Cuando los dos R' son alquilo, el grupo amino sustituido se denomina a veces en esta memoria dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, significa que cualquiera de los R' es hidrógeno pero no lo son ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, significa que ninguno de los R' es hidrógeno.

"Aminoacilo" se refiere a los grupos $-NR'C(O)$ alquilo, $-NR'C(O)$ alquilo sustituido, $-NR'C(O)$ cicloalquilo, $-NR'C(O)$ cicloalquilo sustituido, $-NR'C(O)$ arilo, $-NR'C(O)$ arilo sustituido, $-NR'C(O)$ heterociclilo, y $-NR'C(O)$ heterociclilo sustituido donde R' es como se ha definido antes.

"Carboxilo" se refiere a $-COOH$ o sus sales.

"Éster carboxílico" se refiere a los grupos $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo sustituido, $-C(O)O$ -arilo, y $-C(O)O$ -arilo sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido son como se consideran en la presente memoria.

"Halo" o "halógeno" o "X" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo y preferiblemente es fluoro, cloro o bromo.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (p.ej. fenilo) o múltiples anillos condensados (p.ej. naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos (p.ej. 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo, y similares) con la condición de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático. Los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, aminosulfonilo (NH_2-SO_2-), y aminosulfonilo sustituido.

"Arioxi" se refiere al grupo aril- $O-$ que incluye, como ejemplos, fenoxi, naftoxi, y similares.

"Arioxi sustituido" se refiere a grupos (aril sustituido)- $O-$.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión se haga por medio del anillo heterocíclico.

"Heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para el cicloalquilo sustituido.

Los ejemplos de heterociclicos incluyen pero no se limitan a, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tienilo, furilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo, azetidino, indolizino, dihidroindolilo, indazolilo, quinolizino, ftalazino, naftilpiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, ftalimidilo, 1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofenilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo (denominado también tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo y tetrahydrofuranilo.

Se debe observar que cuando se hace referencia a heterociclilo y heterociclilo sustituido, cualquiera de los átomos de nitrógeno o azufre que pudieran estar presentes pueden estar opcionalmente oxidados.

De todo lo anterior, queda claro para los expertos que cualquiera de los grupos o sustituyentes que se definen, por ejemplo, como haloalquilo, alcoxi, alcocarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo,

dialquilaminoalquilo, y similares, tienen que ser interpretados a partir de los nombres de los grupos de los que se originan.

5 A este respecto, como un ejemplo, cualquier grupo que se identifique como un arilalquilo o heterocicloalquilo se tiene que considerar como un grupo alquilo que está sustituido además con arilo o heterociclilo, en donde el arilo, heterociclilo y alquilo son como se han definido antes.

Los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos y pueden existir por lo tanto como isómeros ópticos individuales, como mezclas racémicas o como cualquier otra mezcla que incluya una mayoría de uno de los dos isómeros ópticos, todos los cuales se consideran dentro del alcance de la presente invención.

10 En los casos en que los compuestos puedan existir como formas tautómeras, por ejemplo tautómeros ceto-enol, cada forma tautómera se contempla como incluida dentro de esta invención lo mismo que exista en equilibrio o que esté predominantemente en una forma.

15 Asimismo, el uso como agente antitumoral de todos los posibles isómeros y sus mezclas y de tanto los metabolitos como los bio-precusores farmacéuticamente aceptables (denominados también como pro-fármacos farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención.

20 Como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de ácidos o de metales alcalinotérreos no tóxicos de los compuestos de la fórmula I. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la fórmula I, o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo, sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de este modo productos solubles o dispersables en agua o aceite.

35 Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido isetiónico y ácido salicílico.

40 Las sales de adición de base se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la fórmula I, o haciendo reaccionar por separado restos de ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de cationes basados en los metales alcalinos y alcalino térreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes amonio, amonio cuaternario, y amina, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

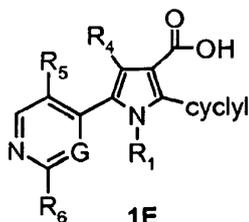
Como se ha indicado anteriormente, es otro objetivo de la invención un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) como se ha definido antes y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos según procedimientos bien conocidos. Se podrá comprender que, donde se dan las condiciones de procedimiento típicas o preferidas (esto es, temperaturas de reacción, tiempos, relación molar de los reactantes, disolventes, presiones), también se pueden utilizar otras condiciones del procedimiento a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o el disolvente utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios. Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para

diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores están descritos en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, y las referencias citadas allí.

5 En particular, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende:

a) el acoplamiento de un compuesto de la fórmula 1E



10 en la que R₁, R₄, R₅, R₆ y G son como se han definido antes y el grupo ciclico es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo, en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se han definido antes y el grupo heterociclilo es como se ha definido antes para R₂, con una forma activada de amoniaco, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, o con una amina de la fórmula R₃-NH₂, en donde R₃ es como se ha definido antes, obteniéndose así un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes en la que W es NR₁, en donde R₁ es como se ha definido antes, y R₂ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo, en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se han definido antes y el grupo heterociclilo es como se ha definido antes para R₂;

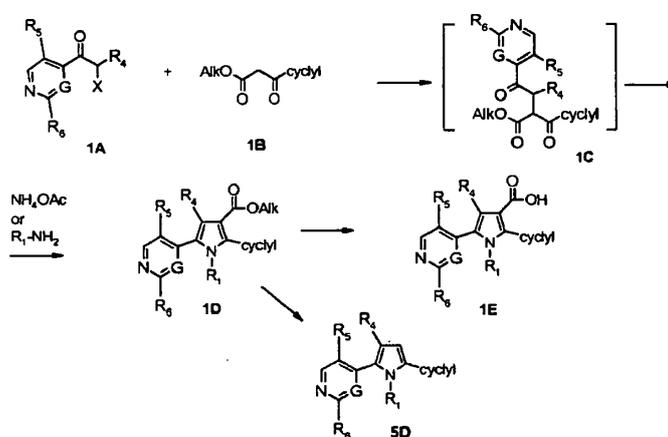
b) opcionalmente la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto diferente de la fórmula (I), y, si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o la conversión de una sal en el compuesto libre (I), en donde cualquier cicloalquilo sustituido, cualquier heterociclilo sustituido y cualquier arilo sustituido son como se han definido antes.

20 El acoplamiento para convertir un compuesto 1E en el compuesto deseado de la fórmula (I) se puede realizar por protocolos bien conocidos para formar amidas primarias [por ejemplo, sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT·NH₃) en presencia de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o de CDI y carbonato de amonio]; la conversión en amidas secundarias se puede realizar por acoplamiento con una amina de la fórmula R₃-NH₂, en donde R₃ es como se ha definido antes, bajo una variedad de condiciones bien conocidas de formación de amida.

Asimismo, la salificación de un compuesto de la fórmula (I) o la conversión de su sal en el compuesto libre (I), realizadas según procedimientos bien conocidos en la técnica, están también dentro del alcance de la invención.

La preparación de los compuestos de la fórmula 1E se representa en el siguiente Esquema 1.

Esquema 1

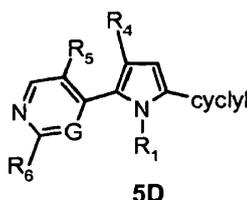


30 en el que R₁, R₄, R₅, R₆, G y ciclilo son como se han definido antes, X es un átomo de halógeno tal como bromo o cloro y Alk es un grupo alquilo C₁-C₅.

El compuesto 1D se puede formar por acoplamiento de la halocetona 1A con el beta-cetoéster 1B en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida

(DMF) a temperaturas que varían de -20 °C a 50 °C y exponiendo después el intermedio 1C a las condiciones de la reacción de Hantzsch en presencia de acetato de amonio (cuando R₁=H) o de una amina de la fórmula R₁-NH₂ en un disolvente adecuado tal como etanol o ácido acético o una mezcla de los dos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 150 °C durante un período de tiempo de aproximadamente 10 min a 16 h, opcionalmente dentro de una cavidad de microondas. El éster 1D se puede saponificar entonces en condiciones básicas estándar para dar el ácido de la fórmula 1E.

En algunos casos, cuando R₄ es distinto de un átomo de hidrógeno, la hidrólisis del éster 1D puede llevar al análogo descarboxilado. Por consiguiente, se proporciona otro procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I que comprende la amidación de un compuesto de la fórmula 5D:



en la que R₁, R₅, R₆, G y ciclilo son como se han definido antes y R₄ no es un átomo de hidrógeno, y b) opcionalmente convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto diferente de la fórmula (I), y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o convertir una sal en el compuesto libre (I). En este caso se realiza la amidación como se describe, por ejemplo, en Synthesis 1978, 374, exponiendo el compuesto 5D a isocianato de clorosulfonilo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano o éter dietílico, y tratando la clorosulfonilamida obtenida con álcali con el fin de obtener el correspondiente ácido sulfámico. Se hidroliza entonces el ácido sulfámico hasta el compuesto de la fórmula (I) en medio ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado.

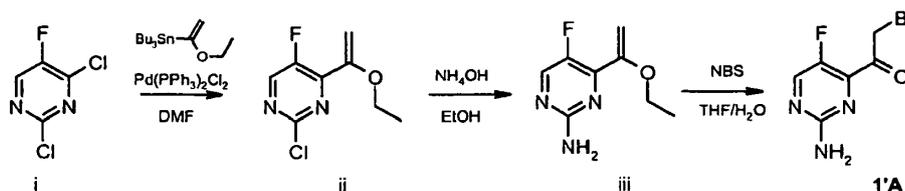
Los compuestos de las fórmulas 1A y 1B, así como cualquier otro reactante del procedimiento, son conocidos y si no están comercialmente disponibles *per se*, se pueden preparar fácilmente según métodos conocidos. Los compuestos de la fórmula 1A se pueden preparar halogenando, p.ej. bromando o clorando, un derivado heteroaril-etanona adecuado o un equivalente activado. La reacción tiene lugar trabajando con métodos convencionales, por ejemplo en presencia de bromo y en un disolvente adecuado tal como ácido bromhídrico acuoso o una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico, durante un tiempo que varía entre aproximadamente 1 h y aproximadamente 24 h. Alternativamente, se puede hacer reaccionar un derivado heteroarilo activado apropiadamente, p.ej. un alquil-enol-éter o silil-enol-éter, con una fuente de halógeno, por ejemplo N-bromo-succinimida (NBS), en un disolvente adecuado, tal como mezclas de tetrahidrofurano/agua.

En particular, entre los haloderivados adecuados de la fórmula 1A, se consideran la 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona (comercial), 2-bromo-1-(3-fluoro-piridin-4-il)-etanona (descrita en el documento W02005013986), 2-bromo-1-piridin-4-il-propan-1-ona (comercial), 2-bromo-1-pirimidin-4-il-etanona (descrita en el documento WO2005014572), 1-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona (comercial), 2-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-etanona (descrita en el documento WO2004058762), 2-bromo-1-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-etanona (descrita en el documento W02003011838), 1-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona 1'A (Esquema 2.1.) y 2-bromo-1-(2-fenilamino-pirimidin-4-il)-etanona 1"A (Esquema 2.2.).

Entre los derivados de heteroaril-etanona adecuados sometidos a halogenación se consideran, por ejemplo, 1-(3-fluoropiridin-4-il)etanona (comercial), 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (comercial), 1-(pirimidin-4-il)etanona (comercial), 1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]etanona (comercial) y 4-(1-etoxi-vinil)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamina iii (véase el Esquema 2.1.).

El intermedio 1-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona 1'A (1A, en el que R₄=H, R₅=F, G=N, R₆=NH₂, X=Br) se puede obtener según la siguiente secuencia de reacción (Esquema 2.1.):

Esquema 2.1.

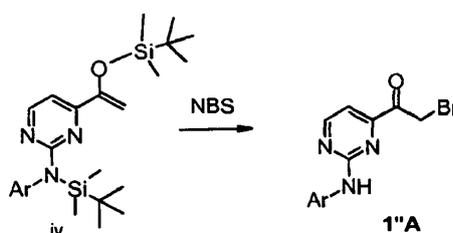


La 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina i comercialmente disponible se hace reaccionar con (1-etoxivinil)-tributylestannano en condiciones estándar en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo dicloroditribenilfosfina paladio) en DMF, para obtener el correspondiente 4-vinil-éter ii. Se puede introducir el grupo amino en la posición 2 por

tratamiento directo con amoníaco acuoso concentrado en etanol y calentando con microondas (iii), mientras que la bromación del vinil-éter hasta la -bromo-cetona (1'A) se consigue con NBS en disolventes acuosos.

- 5 Entre los silil enol éteres sometidos a halogenación se consideran, por ejemplo, (terc-butil-dimetil-silanil)-{4-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-vinil]-pirimidin-2-il}-fenil-amina iv (descrita en el documento WO2005014572), a partir de la cual se puede obtener la bromocetona 1''A (1A, en la que $R_4=R_5=H$, $G=N$, $R_6=NHAr$, $X=Br$) según la etapa de reacción mostrada en el Esquema 2.2.

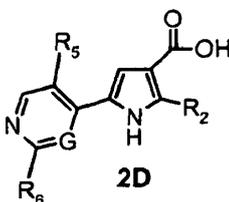
Esquema 2.2.



en donde Ar representa un grupo arilo como se ha definido antes.

- 10 La halogenación del compuesto de la fórmula (iv) se puede obtener rápidamente con N-bromo-succinimida en tetrahidrofurano acuoso a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. Los compuestos de la fórmula 1B, cuando no están disponibles comercialmente, se pueden preparar con diferentes métodos según referencias de la bibliografía. Por ejemplo, la homologación ácida a beta-ceto ésteres se puede alcanzar a partir de
- 15 como se describe en J. Med. Chem. 2001, 44, 90, a partir de cloruros de acilo e hidrogenomalonato de etilo como se describe en J. Het. Chem. 1990, 27, 1609, o a partir de aril-etanonas con carbonato de dietilo como se muestra en Can. J. Chem. 1992, 1323.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes, se puede obtener por a') acoplamiento de un compuesto de la fórmula 2D



- 20 en la que R_2 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, y R_5 , R_6 , y G son como se han definido antes, con una forma activada de amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, o con una amina de la fórmula R_3-NH_2 , donde R_3 es como se ha definido antes, obteniéndose así un compuesto de la fórmula (I) en la que W es N, R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

- 25 a'1) opcionalmente convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en donde R_2 es un átomo de halógeno en otro compuesto de la fórmula (I) en donde R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo en donde cicloalquilo y arilo son como se han definido antes y heterociclilo es como se ha definido antes para R_2 , y/o

- 30 a'2) convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en la que R_1 es un átomo de hidrógeno en otro compuesto de la fórmula (I) en la que R_1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo, arilo, heterociclilo-alquilo y alcoxicarbonilo, en donde cicloalquilo y arilo son como se han definido antes;

en donde cualquier alquilo sustituido, cualquier cicloalquilo sustituido, cualquier alqueno sustituido,

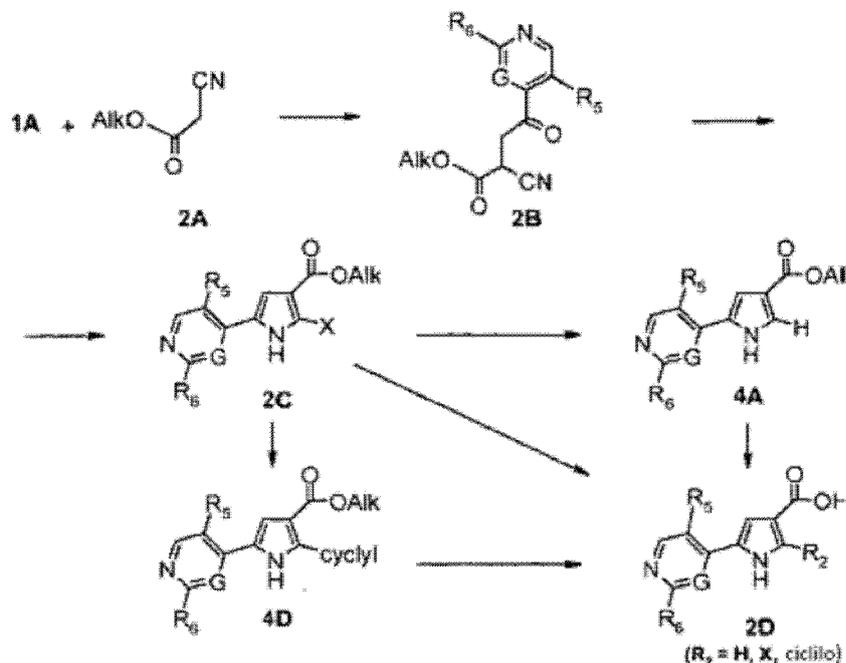
cualquier alquinilo sustituido, cualquier heterociclilo sustituido, cualquier arilo sustituido, y

- 35 cualquier alcoxi sustituido son como se han definido antes

y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o convertir una sal en el compuesto libre (I).

- 40 El material de partida de la fórmula 2D se prepara mediante una reacción tipo Pinner como se muestra en el siguiente Esquema 3, de forma análoga o según métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo II Farmaco 1999, 54, 542 o Tetrahedron Letters 1994, 35, 5989).

Esquema 3

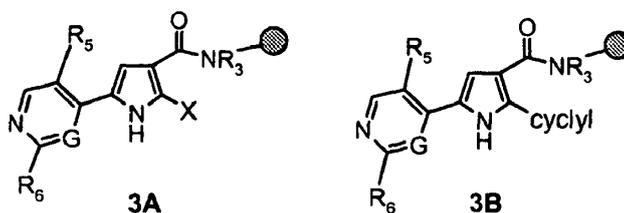


en donde R₅, R₆, X, G, ciclilo y Alk son como se han definido antes.

- 5 El compuesto 2B se puede formar tratando la halocetona 1A, como se ha definido antes, con el cianoéster 2A en presencia de una base adecuada, tal como etóxido de sodio en etanol, a temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta reflujo, durante períodos de tiempo desde aproximadamente 1 h hasta 16 h. El haloéster 2C se puede obtener exponiendo el compuesto 2B a ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico en dioxano o ácido bromhídrico en ácido acético, en un disolvente tal como diclorometano o éter dietílico o mezclas de los mismos a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo, lo más frecuentemente a temperatura ambiente. El acceso a pirroles 2-insustituídos se puede conseguir por deshalogenación del haloéster 2C que se puede realizar, por ejemplo, mediante hidrogenólisis, para dar el compuesto 4A.
- 10

Alternativamente, se puede llevar a cabo la funcionalización en la posición 2 sobre el haloéster 2C para dar el éster 4D. Los ésteres 2C, 4A y 4D se pueden saponificar entonces en condiciones básicas estándar hasta los correspondientes ácidos 2D.

- 15 Alternativamente, se puede obtener un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes, por a') escisión de un compuesto de la fórmula 3A o 3B



en donde R₃, R₅, R₆, ciclilo, X, G son como se han definido antes y el símbolo  representa un soporte sólido al que se une la molécula química,

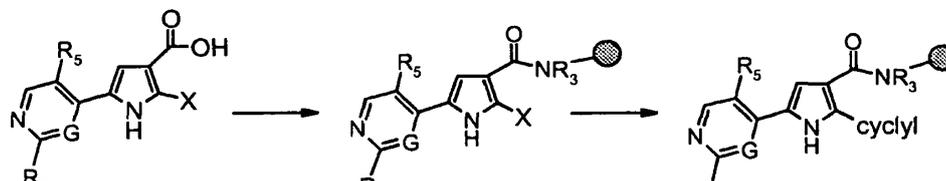
- 20 y, si se desea, conversión del compuesto resultante de la fórmula (I) en la que W es un átomo de nitrógeno y R₂ es halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo, en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o convertir una sal en el compuesto libre (I).

La escisión se lleva a cabo preferiblemente con TFA/DCM.

- 25 La preparación anterior intenta evitar la formación de productos secundarios no deseados. La preparación de los compuestos 3A y 3B se detalla en el Esquema 4. Se carga el ácido 2D sobre un soporte sólido, tal como una resina MBHA amida Rink, previamente escindida agitando a temperatura ambiente en una solución de piperidina al 20 % en DMF) agitando a temperatura ambiente durante la noche en DMF en presencia de EDCI y

HOBt para formar la amida 3A sobre la que se aplica satisfactoriamente una reacción de formación de enlaces carbono-carbono, por ejemplo la reacción de Suzuki, para dar el compuesto de la fórmula 3B.

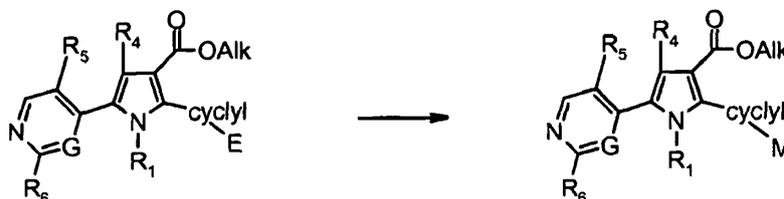
Esquema 4



5 en donde R_3 , R_5 , R_6 , X, G, y ciclico son como se han definido antes.

Un compuesto particular de la fórmula 1D, denominado 6D, en el que el ciclico lleva un sustituyente, se puede convertir opcionalmente en un compuesto diferente de la fórmula 1D, denominado 7D, como se representa en el Esquema 5.

Esquema 5



6D (1D, donde $R_2 = \text{ciclico-E}$)

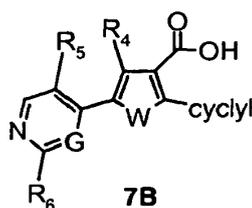
7D (1D, donde $R_2 = \text{ciclico-M}$)

en donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , G, ciclico y Alk son como se han definido antes, E es halógeno, grupo triflato, mesilato o tosilato, y M es arilo, heteroarilo, heterociclico, alqueno, alquino, o restos amino opcionalmente sustituidos.

15 Un resto ciclico particular, especialmente un anillo arilo o heterociclico adecuadamente sustituido, que lleva un sustituyente E como se ha definido antes, se puede someter a la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-nitrógeno con una selección de métodos bien conocidos por la bibliografía, por ejemplo los protocolos de Suzuki, Stille, Sonogashira o Buchwald, capaces de producir la formación deseada del compuesto 7D, donde el grupo M es como se ha definido antes.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende:

20 a) el acoplamiento de un compuesto de la fórmula 7B



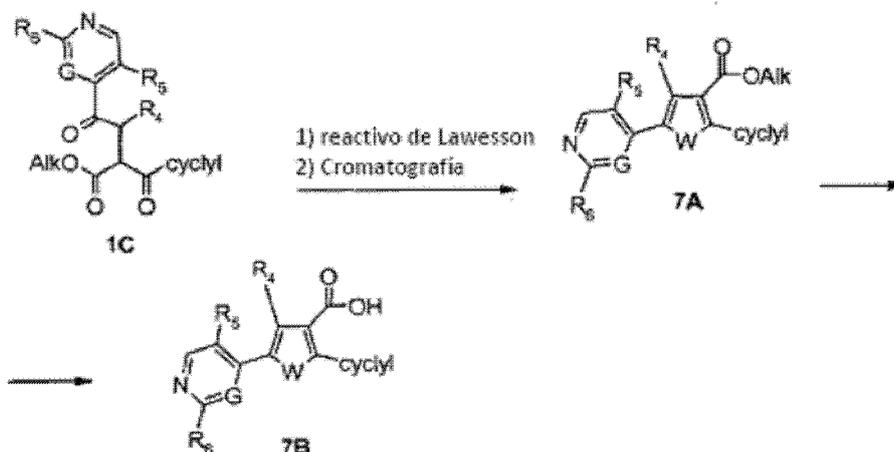
25 en la que W es un átomo de oxígeno o de azufre, R_4 , R_5 , R_6 y G son como se han definido antes y el grupo ciclico es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclico como se han definido antes, con una forma activada de amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, o con una amina de la fórmula $R_3\text{-NH}_2$, en donde R_3 es como se ha definido antes, obteniéndose así un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes, en donde W es un átomo de oxígeno o de azufre, y R_2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclico;

30 b) opcionalmente la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto diferente de la fórmula (I), y, si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o la conversión de una sal en el compuesto libre (I). En la etapa opcional b), cuando W es un átomo de azufre, el anillo de tiofeno se puede oxidar a los correspondientes 1-oxo-tiofeno o 1,1-dioxo-tiofeno por procedimientos bien conocidos por la bibliografía.

35 Los ésteres de la fórmula general 7A, que pertenecen a las series de tiofeno y furano, se pueden obtener convenientemente en mezcla a partir de los cetoésteres 1C por ciclación, por ejemplo con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro (el reactivo de Lawesson).

Después de separación cromatográfica se pueden someter los dos ésteres independientemente a hidrólisis básica estándar lo que proporciona los ácidos 7B deseados (Esquema 6).

Esquema 6

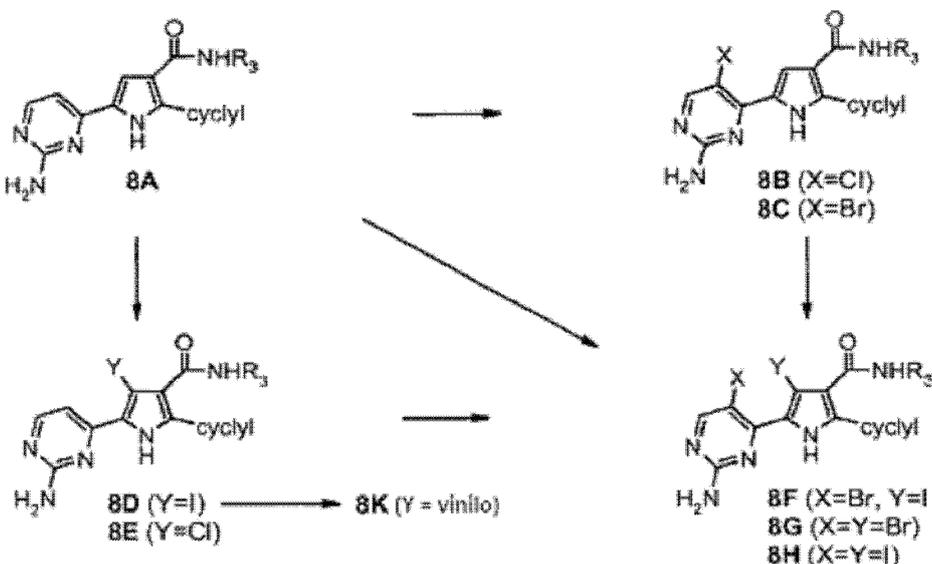


5 en donde R₄, R₅, R₆, G, W, ciclilo y Alk son como se han definido antes.

Como se ha indicado anteriormente, opcionalmente se pueden modificar directamente los compuestos de la fórmula (I) en cualquiera de sus componentes heteroaromáticos generando otro derivado de la fórmula (I).

Por ejemplo el anillo de pirrol del pirrol 8A se puede halogenar directamente para dar las amidas 8B y 8C. Esta transformación se consigue respectivamente por tratamiento con NCS (N-clorosuccinimida) a aproximadamente 100 °C o con NBS (N-bromosuccinimida) a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, como, por ejemplo, THF o DMF. Alternativamente, la NIS (N-yodosuccinimida) en las mismas condiciones transforma la amida 8A en la correspondiente amida 8D, halogenada en la posición 4 del pirrol. La misma amida 8A, si se ha protegido previamente en el núcleo de aminopirimidina como un derivado Boc, se puede transformar también en la cloroamida 8E por tratamiento con NCS a 100 °C en DMF y desprotección en condiciones ácidas estándar. Se pueden realizar también halogenaciones tanto secuenciales dobles como simultáneas dobles, como se muestra en el Esquema 7. La bromoamida 8C, cuando se trata con NIS, da la amida 8F y se obtiene el mismo resultado tratando la yodoamida 8D con NBS. La amida 8A es dihalogenada simultáneamente por dos equivalentes de agente halogenante para proporcionar las amidas 8G y 8H, después de tratamiento con NBS y NIS respectivamente. La amida 8D se puede transformar en el derivado 4-vinilo 8K por vinilación directa mediante el protocolo de reacción de acoplamiento cruzado de Stille, como se describe, por ejemplo, en Tetr. Lett. 1995, 36, 7043. La reacción tiene lugar tratando el compuesto 8D con viniltributilestannano en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis paladio o dicloroditributilfosfina paladio, en disolventes como dioxano, DMF o sus mezclas, a temperaturas que varían de 25 a 200 °C.

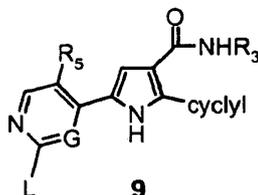
Esquema 7



en donde R_3 , R_5 , R_6 , X , G , y ciclilo son como se han definido antes.

Otro procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 9



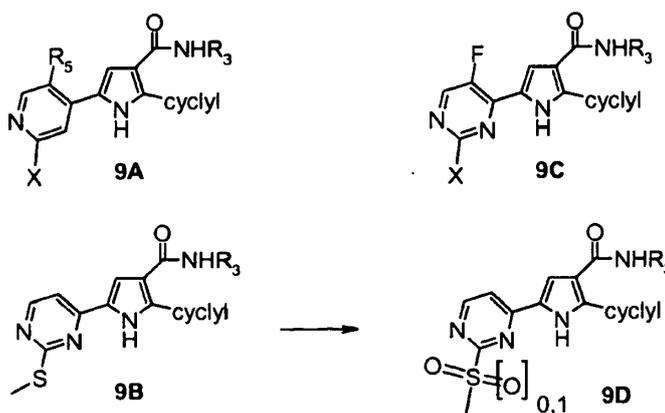
5 en la que L es un grupo saliente tal como halógeno, metanosulfonilo o metanosulfino y R_3 , R_5 , ciclilo y G son como se han definido antes, con una forma activada de amoniaco, como bis(trimetilsilil)amiduro de litio, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, o con hidrazina seguido por reducción a amina, o con una amina de la fórmula R_7-NH_2 , en donde R_7 es como se ha definido antes, en un acoplamiento catalizado por Pd, obteniéndose así un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes en donde W es NR_1 , R_1 es un átomo de hidrógeno y R_6 es NH- R_7 ;

y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o convertir una sal en el compuesto libre (I).

Los compuestos de partida 9 de este procedimiento se muestran en el Esquema 8.

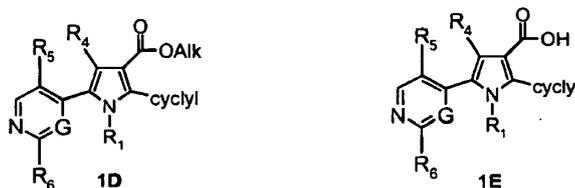
15 La halopiridina 9, en donde L es halógeno (9A) se puede obtener, por ejemplo, a partir de 2-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-etanona preparada por halogenación de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona, que se puede obtener a partir de 2-cloro-4-ciano-piridina, como se describe en J. Het. Chem., 1983, 20, 533. El derivado 9, 1-[2-(metiltio)pirimidin-4-ilo], en donde L es CH_3-S- (9B), que se puede obtener a partir de 2-bromo-1-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-etanona (descrita en el documento WO03/011838) se puede activar al correspondiente sulfóxido o sulfona 9, en donde L es $CH_3-S(O)-$ o $CH_3-S(O)_2-$ (9D), por oxidación, por ejemplo con oxona. El derivado 9 halopirimidina, en donde L es halógeno y R_5 es flúor (9C), se puede preparar en su lugar a partir de 2-bromo-1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)etanona, obtenida por halogenación de 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)etanona, preparada a su vez como se describe en el documento WO04/058762.

Esquema 8



25 en donde R_3 , R_5 , X y ciclilo son como se han definido antes.

Es otro objeto de la presente invención un intermedio de la fórmula 1D o 1E:



en donde G, Alk, ciclilo, R_1 , R_5 y R_6 son como se han definido antes, y R_4 es como se ha definido antes excepto alquilo.

Farmacología

Los compuestos de la fórmula (I) son activos como inhibidores de las proteínas cinasas y son útiles por tanto, por ejemplo, para limitar la proliferación desregulada de las células tumorales.

- 5 En terapia, se pueden utilizar en el tratamiento de diferentes tumores, tales como los detallados anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos de la proliferación celular tales como psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la aterosclerosis y estenosis post-quirúrgica y restenosis y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Valoración de la inhibición de la actividad de Cdc7

- 10 La actividad inhibidora de los supuestos inhibidores de la Cdc7 y la potencia de los compuestos seleccionados se determina mediante un método de valoración basado en el uso de la tecnología de captura en resina Dowex.

La valoración consiste en la transferencia, por medio de la cinasa, de un resto fosfato marcado con radiactividad a un sustrato aceptor. El producto resultante marcado con ^{33}P se separa del trazador que no ha reaccionado, se transfiere a un cóctel de centelleo y la luz emitida se mide en un contador de centelleo.

La valoración de la inhibición de la actividad de Cdc7/Dbf4 se realiza según el siguiente protocolo.

- 15 El sustrato MCM2 es trans-fosforilado por el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con $\gamma^{33}\text{-ATP}$. La reacción se para por la adición de resina Dowex en presencia de ácido fórmico. Las partículas de resina Dowex capturan el $\gamma^{33}\text{-ATP}$ sin reaccionar y lo arrastran al fondo del pocillo mientras que el sustrato MCM2 fosforilado con ^{33}P permanece en solución. Se recoge el sobrenadante, se transfiere a placas OptiPlate y se evalúa la amplitud de la fosforilación del sustrato por conteo β .

- 20 La valoración de la inhibición de la actividad de Cdc7/Dbf4 se realizó en placas de 96 pocillos según el siguiente protocolo.

A cada pocillo de la placa se añadieron:

- 25
- 10 μL del compuesto de ensayo (10 concentraciones crecientes en el intervalo de nM a μM para generar una curva dosis-respuesta). El disolvente para los compuestos de ensayo contenía DMSO al 3 %. (concentración final 1 %)
 - 10 μL de sustrato MCM2 (concentración final 6 μM), una mezcla de ATP frío (concentración final 2 μM) y ATP radiactivo (relación molar 1/5000 con el ATP frío).
 - 10 μL de la enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final 2 nM) que empezó la reacción. El tampón de la reacción consistió en HEPES 50 mM pH 7,9 que contiene MgCl_2 15 mM, DTT 2 mM, NaVO_3 3 μM glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de BSA.
- 30
- Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, se paró la reacción añadiendo a cada pocillo 150 μL de resina Dowex en presencia de ácido fórmico 150 mM. Después de otros 60 minutos de incubación, se sacaron 50 μL de suspensión y se transfirieron a las placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contienen 150 μL de MicroScint 40 (Packard); después de 5-10 minutos agitando las placas se leyeron durante 1 min en un lector de radiactividad TOP-Count de Packard.
- 35

Determinación de la IC₅₀: se ensayaron los inhibidores a diferentes concentraciones que varían de 0,0005 a 10 μM . Se analizaron los datos experimentales con el programa de ordenador Assay Explorer utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - x) * \text{pendiente})})$$

- 40 en la que x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, y es la respuesta; y empieza en la parte inferior y va hasta la parte superior con una forma sigmoidea.

- 45 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención presentaron valores de IC₅₀ sobre Cdc7/Dbf4 entre 1 y 1000 nM. En particular, los compuestos con los códigos A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A20, C1, C2, E1, F1, G1, H1, L1, M2, M3, M4, descritos aquí a continuación, presentaron valores de IC₅₀ sobre Cdc7/Dbf4 entre 1 y 100 nM.

En adición los compuestos seleccionados han sido caracterizados en cuanto a la especificidad sobre un panel de muchas otras cinasas, entre ellas Cdk2A, IGF1-R, Aurora-2, AKT1, PLK1, SULU1,

ERK2, CK2, GSK3, PKA, PKC, VEGFR3, PDGFR.

Valoración de la inhibición de la actividad de Cdk2/Ciclina A

5 Reacción de la cinasa: se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con el fondo en U, sustrato de histona H1 1,5 µM, ATP 25 µM (0,2 Ci de P33 -ATP), 30 ng de Cdk2/Ciclina A co-expresadas en baculovirus, inhibidor 10 M en un volumen final de 100 µL de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM). Después de 10 min de incubación a 37 °C, se paró la reacción con 20 µL de EDTA 120 mM.

Captura: se transfirieron 100 µL de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir que el sustrato se una al filtro de fosfoceulosa. Se lavaron entonces las placas 3 veces con 150 µL/pocillo de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron por el sistema de filtración MultiScreen.

10 Detección: se dejaron secar los filtros a 37 °C, después se añadieron 100 µL/pocillo del líquido de centelleo y se detectó la histona H1 marcada con 33P mediante recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Resultados: se analizaron los datos y se expresaron como % de inhibición con respecto a la actividad total de la enzima (= 100 %)

Todos los compuestos que presentan una inhibición ≥ 50 % se analizaron adicionalmente con el fin de estudiar y definir la potencia (IC50) así como el perfil cinético de inhibidor mediante el cálculo de Ki.

15 Determinación de IC50: el protocolo usado fue el mismo descrito antes, en el que los inhibidores se ensayaron a 10 concentraciones diferentes que varían desde 0,0045 hasta 10 M. Se analizaron los datos experimentales por el programa de ordenador GraphPad Prizm utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros: $y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{-(\log(\text{IC50} - x) \cdot \text{pendiente}))}$

20 en la que x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, y es la respuesta; y empieza en la parte inferior y va hasta la parte superior con una forma sigmoidea.

Cálculo de Ki: se variaron las concentraciones de ATP y del sustrato de histona H1: se usaron concentraciones 4, 8, 12, 24, 48 µM para ATP (que contiene P³³ -ATP proporcionalmente diluido) y 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8 µM para histona en ausencia y en presencia de dos concentraciones diferentes, del inhibidor apropiadamente elegidas.

25 Se analizaron los datos experimentales por el programa de ordenador "SigmaPlot" para la determinación de Ki, utilizando una ecuación aleatoria del sistema bireactante:

$$v = \frac{V_{\max} \frac{(A)(B)}{aKAKB}}{1 + \frac{(A)}{KA} + \frac{(B)}{KB} + \frac{(A)(B)}{aKAKB}}$$

donde A=ATP y B=histona H1.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo los inhibidores de la COX-2), inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil-transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la 30 topoisomerasa II, y similares.

40 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticáncer conocidos, cuando es inapropiada una formulación de combinación.

45 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a los seres humanos, se pueden administrar por las vías usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, y condiciones del paciente y de la vía de administración.

Por ejemplo, una dosis adecuada para administración oral de un compuesto de la fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg por dosis, de 1 a 10 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas farmacéuticas, por ejemplo, oralmente, en la forma de

comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o con película, soluciones o suspensiones líquidas; rectalmente en la forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo, intramuscularmente, o por medio de inyección o perfusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

5 La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula 45 (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

10 Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p.ej., almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p.ej., almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de la manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, compresión, recubrimiento con azúcar, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p.ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

20 Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como excipientes, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de excipientes, gomas naturales, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

25 Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaina.

Las soluciones para inyecciones o perfusiones intravenosas pueden contener como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles o pueden contener propilenglicol como excipiente.

30 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, p.ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un éster de ácido graso y sorbitán polioxietileno, un tensoactivo o lecitina.

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación sobre la misma, se dan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplos

35 Para referencia a algún compuesto de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones. Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron utilizando los métodos descritos en esta memoria, u otros métodos, que son bien conocidos en la técnica.

Métodos generales

40 Se realizó una cromatografía rápida sobre gel de sílice (grado Merck 9395, 60A). Cuando se especifica, las separaciones cromatográficas se han realizado en un sistema Biotage Horizon. Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo utilizando Biotage/PersonalChemistry SmithCreator™.

45 Se realizó HPLC en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) utilizando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo sencillo, equipado con una fuente de iones para electronebulización (ESI). La fase móvil A era tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95). Gradiente de 10 a 90 % de B en 8 minutos, mantener 90 % de B 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 mL/min. Volumen de inyección 10 µL. Recorrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu. El voltaje capilar era 2,5 KV; la temperatura de la fuente era 120 °C; el cono fue 10 V. Los tiempos de retención (HPLC t.r.) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

50 Cuando fue necesario, los compuestos han sido purificados por HPLC preparativa:

- en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) utilizando un sistema Waters 600 de HPLC preparativa equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZMD de

cuadropolo sencillo, ionización para electronebulización, modo positivo. La fase móvil A era TFA al 0,01 % en agua y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente de 10 a 90 % de B en 8 min, mantener 90 % de B 2 min. Caudal 20 mL/min.

- en una columna Waters X Terra Prep RP 18 (19 x 100 mm, 5 µm) utilizando un sistema Waters FractionLynx (FL2) equipado con un detector Waters 2996 PDA UV-VIS y un espectrómetro de masas ZQ de cuadropolo sencillo. La fase móvil A era NH₄OH al 0,05 % en H₂O pH10/Acetonitrilo 95/5, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente de 0 a 80 % de B en 8 min, mantener 100 % de B 2 min. Caudal 20 mL/min.

Los datos espectrales de masas (MS) de baja resolución se determinaron en un instrumento con trampa de iones Finnigan MAT LCQ, equipado con una fuente de iones para electronebulización (ESI). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un instrumento Waters Q-TOF Ultima, equipado con una fuente de iones para electronebulización (ESI), y utilizando reserpina (peso molecular 609,28065) para corrección *Lock Mass*. A menos que se indique otra cosa, la espectrometría ¹H-NMR se realizó sobre un Mercury VX 400 que opera a 400,45 MHz equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [Varian 1H(15N-31P) ID_PFG]. Los desplazamientos químicos se expresan en (ppm).

En estos ejemplos y en otros lugares, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

AcOH = ácido acético

AcONH₄ = acetato de amonio

aq = acuoso

Boc = terc-butoxicarbonilo

^tBuONa = terc-butóxido de sodio

CDI = N,N'- carbonildiimidazol

CH₃CN = acetonitrilo

ClSO₂NCO = isocianato de clorosulfonilo

conc = concentrado

Cs₂CO₃ = carbonato de cesio

DCM= diclorometano

DIEA = diisopropiletilamina

DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = N,N'- dimetilformamida

DMSO-D6 = dimetilsulfóxido deuterado

EDCI = hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

eq = equivalente

ESI = ionización para electronebulización

Etl = yoduro de etilo

EtNH₂ = etilamina

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

Et₂O = éter dietílico

g = gramos

h = hora(s)

HBr = ácido bromhídrico

- HCl = ácido clorhídrico
HCOOH = ácido fórmico al 88 %
HCOONH₄ = formiato de amonio
HOBT = hidroxibenzotriazol
- 5 HOBT·NH₃ = hidroxibenzotriazol sal de amonio
HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución
KOH = hidróxido de potasio
Reactivo de Lawesson = 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro
LiCl = cloruro de litio
- 10 M = molar
Resina MBHA = resina de hidrocloreuro de 4-metilbenzhidrilamina
Ácido de Meldrum = 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
MeNH₂ = metilamina
MeOH = metanol 1
- 15 mg = miligramos
min = minutos
mL = mililitros
mmol = milimoles
mol = moles
- 20 N = normal
Na₂CO₃ = carbonato de sodio
NaH = hidruro de sodio, al 60 % en aceite mineral
NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio
NaH₂PO₄ = dihidrogenofosfato de sodio
- 25 NaNO₂ = nitrito de sodio
NaOH = hidróxido de sodio
Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro
NBS = N-bromo-succinimida
NCS= N-cloro-succinimida
- 30 NIS= N-yodo-succinimida
NH₃ = amoníaco
Pd(OAc)₂ = acetato de paladio
(Ph₃P)₂PdCl₂ = diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
r.t.= temperatura ambiente
- 35 TBTU= tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA = trietilamina
TFA= ácido trifluoroacético

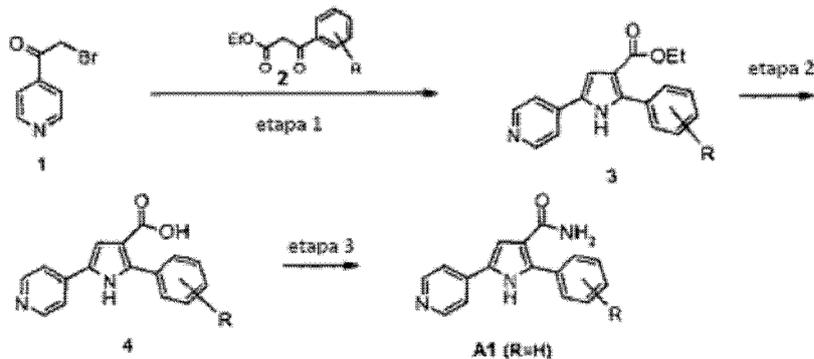
THF = tetrahidrofurano

Xantphos = 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina]

μL = microlitros

Ejemplo 1

5 Amida de ácido 2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A1)



Etapa 1: Formación del anillo pirrol (3)

Se añadió hidrobromuro de 2-bromo-1-piridin-4-iletanona 1 (1,7 g, 6,2 mmol) a una mezcla de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico 2 (R=H, 1 g, 5,2 mmol) en 100 mL de THF seco y NaH (0,5 g, 13,0 mmol) a 0 °C. Se dejó la solución a 0 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se separó el disolvente y se disolvió el residuo en 60 mL de EtOH, se añadió acetato de amonio (1,4 g, 18,7 mmol) y se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH 98:2) obteniéndose 920 mg (60 %) de éster etílico de ácido 2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido.

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,20 (t, J=7,08 Hz, 3H), 4,16 (q, J=7,08 Hz, 2H), 7,30 (d, J=2,81 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,53 (m, 2H), 12,12 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 293 (MH^+).

Etapa 2: Saponificación hasta los ácidos carboxílicos (4)

Se calentó a 100 °C durante 3 h el éster 3 (440 mg, 1,5 mmol) en 3 mL de EtOH y 3 mL de NaOH 4 M acuoso. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado observándose la precipitación del producto que se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua y acetona y se secó llevando a 400 mg (88 %) de ácido 2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

18 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,51 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,75 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,28 (d, J=6,65 Hz, 2H), 8,74 (d, J=6,65 Hz, 2H), 12,51 (s, 1H); MS: m/z 263 [M-H].

Etapa 3: Condensación hasta las amidas (A1)

25 Se disolvió el ácido 4 (380 mg, 1,44 mmol) en 10 mL de THF seco en presencia de DIEA (0,5 mL, 2,90 mmol). Se añadieron a la solución, enfriada a 0 °C, EDCI (414 mg, 2,16 mmol) y HOBT-NH₃ (330 mg, 2,16 mmol). Se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el disolvente, se añadió agua y la suspensión se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se evaporó el disolvente y se purificó el crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para dar 150 mg (40 %) de la amida de ácido 2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido amarillo pálido.

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,90 (bs, 2H), 7,27 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 4H), 8,53 (m, 2H), 11,82 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 264 (MH^+).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos:

Ejemplo 2, etapa-1

35 Éster etílico de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,11 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,09 (t, J=7,07 Hz, 2H) 7,28 - 7,34 (m, 5H) 7,75 (dd, J=1,46, 4,63 Hz, 2H) 8,52 (m, 2H) 12,31 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH^+).

Ejemplo 2, etapa-2

Ácido 2-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,33 (m, 4H) 7,72 (d, J=2,56 Hz, 1H) 8,22 (d, J=6,40 Hz, 2H) 8,72 (m, 2H) 12,73 (s, 1H); MS: m/z 281 [M-H].

Ejemplo 2, etapa-3

5 Hidrocloruro de amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A2)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,00 (bs, 2H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,73 (d, J=2,43 Hz, 1H), 8,11 (d, J=6,59 Hz, 2H), 8,74 (d, J=6,59 Hz, 2H), 12,56 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH^+).

Ejemplo 3, etapa-1

Éster etílico de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,20 (t, J=7,10 Hz, 3H) 4,15 (q, J=7,10 Hz, 2H) 7,27 (m, 1H) 7,30 (d, J=2,81 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 3H) 7,78 (m, 2H) 8,53 (d, J=5,13 Hz), 12,17 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH^+).

Ejemplo 3, etapa-2

Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm.25 (m, 1H) 7,31 (d, J=2,9 Hz, 1H) 7,40 (m, 3H) 7,80 (m, 2H) 8,50 (m, 2H); MS: m/z 281 [M-H].

Ejemplo 3, etapa-3

Amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A3)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,16 (bs, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,23 (d, J=5,80 Hz, 2H), 8,78 (d, J=5,80 Hz, 2H), 12,42 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH^+).

20 Ejemplo 4, etapa-1

Éster etílico de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,21 (t, J=7,08 Hz, 3H) 4,16 (q, J=7,08 Hz, 2H) 7,29 - 7,34 (m, 3H) 7,69 (m, 2H) 7,78 (dd, J=1,60, 4,63 Hz, 2H) 8,53 (dd, J=1,60, 4,63 Hz, 2H) 12,13 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH^+).

Ejemplo 4, etapa-2

25 Ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,62 - 7,76 (m, 5H) 8,30 (bd, J=5,61 Hz, 2H) 8,75 (d, J=6,71 Hz, 2H) 12,58 (bs, 1H); MS: m/z 281 [M-H].

Ejemplo 4, etapa-3

Hidrocloruro de amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A4)

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,12 (bs, 2H), 7,32-7,39 (m, 4H), 7,70 (d, J=2,43 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,59 Hz, 2H), 8,72 (d, J=6,59 Hz, 2H), 12,52 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH^+).

Ejemplo 5, etapa-1

Éster etílico de ácido 2-(3-bromo-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

35 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,22 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,17 (q, J=7,11 Hz, 2H) 7,31 (d, J=2,80 Hz, 1H) 7,44 (t, J=7,86 Hz, 1H) 7,62 - 7,69 (m, 2H) 7,80 (d, J=6,22 Hz, 2H) 7,86 (t, J=1,77 Hz, 1H) 8,55 (d, J=6,22 Hz, 2H) 12,20 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH^+).

Ejemplo 5, etapa-2

Ácido 2-(3-bromo-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,46 (t, J=7,93 Hz, 1H) 7,65 - 7,74 (m, 3H) 7,90 (s, 1H) 8,26 (d, J=5,73 Hz, 2H) 8,75 (d, J=6,46 Hz, 2H) 12,29 (bs, 1H) 12,54 (bs, 1H); MS: m/z 342 [M-H]. ESI (+) MS: m/z 343 (MH^+).

Ejemplo 5, etapa-3

Hidrocloruro de amida de ácido 2-(3-bromo-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A5)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 7,14 (bs, 1H) 7,44 (t, J=7,93 Hz, 1H) 7,51 (bs, 1H) 7,60-7,65 (m, J=9,02 Hz, 1H) 7,69 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,71-7,75 (m, 1H) 7,93 (t, J=1,83 Hz, 1H) 8,18 (d, J=5,85 Hz, 2H) 8,76 (d, J=6,83 Hz, 2H) 12,38 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 342 (MH⁺).

Ejemplo 6, etapa-1

Éster etílico de ácido 2-(4-bromo-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm 1,22 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,16 (q, J=7,07 Hz, 2H) 7,30 (d, J=2,80 Hz, 1H) 7,61 (d, J=8,54 Hz, 2H) 7,68 (d, J=8,54 Hz, 2H) 7,79 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,55 (d, J=5,98 Hz, 2H) 12,17 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH⁺).

Ejemplo 6, etapa-2

Ácido 2-(4-bromo-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm 7,62 - 7,76 (m, 5H) 8,30 (bd, J=5,61 Hz, 2H) 8,75 (d, J=6,71 Hz, 2H) 12,58 (bs, 1H); MS: m/z 342 [M-H].

Ejemplo 6, etapa-3

Hidrocloruro de amida de ácido 2-(4-bromo-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A6)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,93 (bs, 1H) 7,28 (d, J=2,68 Hz, 1H) 7,37 (bs, 1H) 7,62-7,67 (m, 4H) 7,69 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,54 (d, J=6,22 Hz, 2H) 11,86 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 342 (MH⁺).

Ejemplo 7, etapa-1

Ejemplo 7, etapa-1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, J=7,07 Hz, 3H) 1,44 (s, 9H) 2,84 (t, J=5,85 Hz, 2H) 3,60 (t, J=5,91 Hz, 2H) 4,14 (q, J=7,07 Hz, 2H) 4,56 (bs, 2H) 7,24 (d, 1H) 7,27 (d, 1H) 7,41 - 7,47 (m, 2H) 7,76 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,52 (d, J=6,10 Hz, 2H) 12,02 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 448 (MH⁺).

Ejemplo 7, etapa-2

Ejemplo 7, etapa-2

MS: m/z 418 [M-H].

Ejemplo 7, etapa-3

Éster terc-butílico de ácido 7-(3-carbamoil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (A27)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,44 (s, 9H) 2,82 (t, J=5,79 Hz, 2H) 3,59 (t, J=5,85 Hz, 2H) 4,54 (bs, 2H) 6,86 (bs, 2H) 7,20 (d, J=7,93 Hz, 1H) 7,24 (d, J=2,68 Hz, 1H) 7,44 (m, 1H) 7,47 (m, 1H) 7,67 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,51 (d, J=6,10 Hz, 2H) 11,72 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 419 (MH⁺).

Por tratamiento con ácidos (por ejemplo ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 h) se obtuvo el correspondiente análogo desprotegido:

Ejemplo 8

Ejemplo 8

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,07 (t, J=6,10 Hz, 2H) 3,38-3,45 (m, 2H) 4,30 (t, J=4,33 Hz, 2H) 7,05 (bs, 1H) 7,30 (d, J=7,93 Hz, 1H) 7,42 (bs, 1H) 7,58 (d, J=8,50 Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,69 (d, J=2,32 Hz, 1H) 8,18 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,73 (d, J=6,83 Hz, 2H) 9,38 (bs, 2H) 12,41 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 319 (MH⁺).

Ejemplo 9

Ejemplo 9

Por aminación reductora, realizada con formaldehído y cianoborohidruro de sodio, sobre el núcleo tetrahydro-isoquinolina del compuesto A28, se obtuvo el compuesto del título A29.

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,94 (s, 3H) 3,09 (d, $J=16,90$ Hz, 1H) 3,69 (d, $J=7,44$ Hz, 1H) 4,31 (dd, $J=14,90$, 6,60 Hz, 1H) 4,50 (d, $J=14,88$ Hz, 1H) 7,05 (bs, 1H) 7,33 (d, $J=8,05$ Hz, 1H) 7,44 (bs, 1H) 7,54 (d, $J=1,10$ Hz, 1H) 7,61 (dd, $J=7,93$, 1,71 Hz, 1H) 7,69 (d, $J=2,56$ Hz, 1H) 8,17 (d, $J=6,71$ Hz, 2H) 8,73 (d, $J=6,83$ Hz, 2H) 10,77 (bs, 1H) 12,42 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 333 (MH^+).

5 Ejemplo 10, etapa-1

Éster etílico de ácido 2,5-di-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (t, $J=7,07$ Hz, 3H) 4,18 (q, $J=7,07$ Hz, 2H) 7,33 (d, $J=2,8$ Hz, 1H) 7,65 (dd, $J=1,60$, 4,51 Hz, 2H) 7,80 (dd, $J=1,71$, 4,63 Hz, 2H) 8,55 (dd, $J=1,60$, 4,51 Hz, 2H) 8,65 (dd, $J=1,71$, 4,61 Hz, 2H) 12,30 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH^+).

10 Ejemplo 10, etapa-2

Ácido 2,5-di-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,02 (bs, 1H) 7,73 (m, 2H) 8,01 (m, 2H) 8,47 (m, 4H) 11,40 (bs, 1H); MS: m/z 264 [M-H].

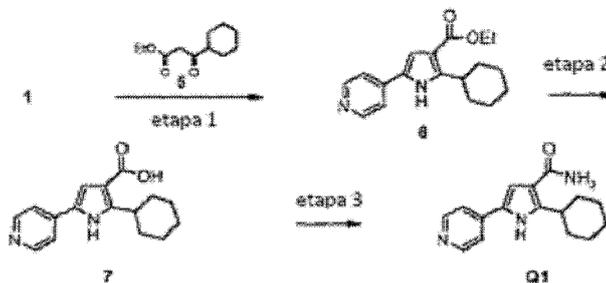
Ejemplo 10, etapa-3

15 Amida de ácido 2,5-di-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (C3)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,02 (bs, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,71 (m, 4H), 8,56 (m, 4H), 12,01 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 265 (MH^+).

Ejemplo 11

Amida de ácido 2-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (Q1)



20

Etapa 1: Formación del anillo pirrol (6)

A una solución del éster etílico de ácido 3-ciclohexil-3-oxo-propiónico 5 (1,6 g, 8,3 mmol) en THF anhidro (200 mL), enfriada a 0 °C, se añadió NaH (900 mg, 21 mmol). Después de 15 min se añadió hidrobromuro de 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona 1 (3 g, 10,8 mmol) y se agitó la mezcla 5 h a 0 °C. Se separó el disolvente y se disolvió el residuo en EtOH (120 mL). Se añadió acetato de amonio (1,9 g, 25 mmol) y se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Después de la separación del disolvente se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , después con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc) para dar el éster etílico de ácido 2-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco (1,1 g, 43 %).

25

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,33 (m, 1H) 1,30 (t, $J=7,13$ Hz, 3H) 1,70-1,88 (m, 7H) 3,44-3,56 (m, 1H) 4,20 (q, $J=7,15$ Hz, 2H) 7,06 (d, $J=2,68$ Hz, 1H) 7,71 (d, $J=6,22$ Hz, 2H) 8,50 (d, $J=6,22$ Hz, 2H) 11,37 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 299 (MH^+).

30

Etapa 2: Saponificación hasta el ácido carboxílico (7)

Una solución del éster 6 (0,58 g, 1,95 mmol) en NaOH acuoso 4 M y EtOH (1:1, 20 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 h, se enfrió en hielo y se acidificó con HCl 2 N. Se filtró el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó. Se obtuvo hidrocloreto de ácido 2-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco (0,55 g, 90 %).

35

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,22-1,42 (m, 3H) 1,69-1,89 (m, 7H) 3,50-3,64 (m, 1H) 7,56 (d, $J=2,56$ Hz, 1H) 8,26 (d, $J=6,71$ Hz, 2H) 8,69 (d, $J=6,71$ Hz, 2H) 11,85 (s, 1H) 12,17 (bs, 1H); MS: m/z 269 [M-H].

40

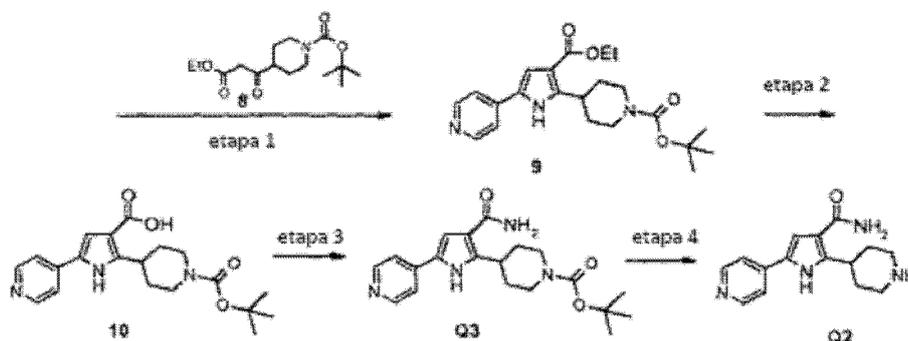
Etapa 3: Condensación hasta la amida (Q1)

Se agitó a temperatura ambiente durante 6 h una solución del ácido 7 (0,3 g, 1 mmol), HOBT-NH₃ (0,3 g, 2 mmol), TBTU (0,64 g, 2 mmol), DIEA (1 mL, 6 mmol) en DMF (4 mL). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo la fase acuosa (x 3) con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N, después con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el material crudo por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 12:1) para dar la amida de ácido 2-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (0,12 g, 43 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,62-1,84 (m, 10H) 3,59-3,71 (m, 1H) 6,67 (bs, 1H) 7,13 (d, J=2,68 Hz, 1H) 7,21 (bs, 1H) 7,58 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,48 (d, J=6,10 Hz, 2H) 11,13 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 270 (MH⁺).

Ejemplo 12

10 Éster terc-butílico de ácido 4-(3-carbamoil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (Q3) y amida de ácido 2-piperidin-4-il-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (Q2)



Etapa 1: Formación del anillo pirrol (9)

15 A una solución del éster terc-butílico de ácido 4-(2-etoxicarbonil-acetil)-piperidin-1-carboxílico 8 (2,5 g, 8,3 mmol) en THF anhidro (200 mL), enfriada a 0 °C, se añadió NaH (900 mg, 21 mmol). Después de 15 min se añadió hidrobromuro de 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona 1 (3 g, 10,8 mmol) y se agitó la mezcla 5 h a 0 °C. Se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOH (120 mL). Se añadió acetato de amonio (1,9 g, 25 mmol) y se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Después de la separación del disolvente se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, después con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc) para dar éster terc-butílico de ácido 4-(3-etoxicarbonil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico como un sólido rosa (1,55 g, 47 %).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3H) 1,45 (s, 9H) 1,71 (bd, 2H) 1,80-1,92 (m, 2H) 2,79 (bs, 2H) 3,64-3,74 (m, 1H) 4,15 (bd, J=11,46 Hz, 2H) 4,21 (q, J=7,07 Hz, 2H) 7,08 (d, J=2,68 Hz, 1H) 7,71 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,50 (d, J=6,10 Hz, 2H) 11,45 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 400 (MH⁺).

Etapa 2: Saponificación hasta el ácido carboxílico (10)

30 Una solución del éster 9 (0,8 g, 2 mmol) en NaOH acuoso 4 M y EtOH (1:1, 20 mL) se mantuvo a reflujo durante 2 h, se enfrió en hielo y se acidificó con HCl 2 N. Se filtró el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó. Se obtuvo el hidrocloreto de éster terc-butílico de ácido 4-(3-carboxi-5-piridin-4-il-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco (0,54 g, 66 %).

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,43 (s, 9H) 1,67-1,92 (m, 4H) 2,79 (bs, 2H) 3,68-3,79 (m, 1H) 4,13 (bd, J=11,58 Hz, 2H) 7,57 (d, J=2,56 Hz, 1H) 8,22 (d, J=6,83 Hz, 2H) 8,69 (d, J=6,83 Hz, 2H) 11,82 (bs, 1H); MS: m/z 370 [M-H].

Etapa 3: Condensación hasta la amida protegida (Q3)

35 Se agitó a temperatura ambiente durante 15 h una solución del ácido 10 (0,53 g, 1,4 mmol), HOBT-NH₃ (0,43 g, 2,8 mmol), TBTU (0,9 g, 2,8 mmol), DIEA (1,4 mL) en DMF (4 mL). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo la fase acuosa (3x) con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N, después con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Por evaporación del disolvente precipitó el material crudo. Este se filtró, se lavó con EtOAc, y después con Et₂O. Se obtuvo el éster terc-butílico de ácido 4-(3-carbamoil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 47 %).

40 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,45 (s, 9H) 1,67 (bd, J=12,32 Hz, 2H) 1,76-1,89 (m, 2H) 2,71 (bs, 2H) 3,81-3,91 (m, 1H) 4,12 (bd, J=11,10 Hz, 2H) 6,76 (bs, 1H) 7,18 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,29 (bs, 1H) 7,59 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,50 (d, J=6,10 Hz, 2H) 11,22 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 371 (MH⁺).

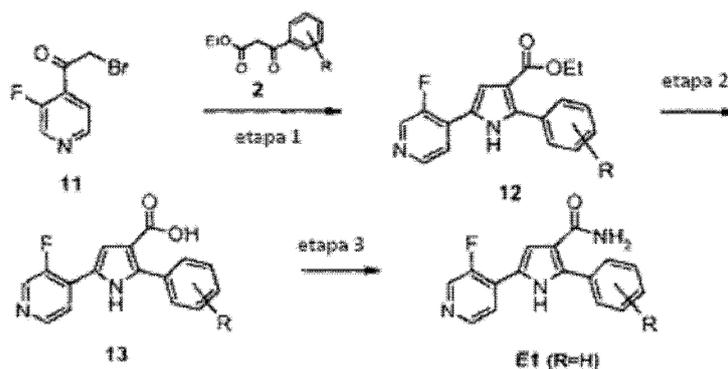
Etapa 4: Desprotección hasta la amida (Q2)

Se disolvió la amida Q3 (30 mg, 0,08 mmol) en MeOH (5 mL), se añadió HCl 2 N (1 mL) y la solución límpida se calentó a 50 °C con agitación durante 5 h. Se filtró el precipitado y se lavó con MeOH. Se obtuvo el dihidrocloruro de amida de ácido 2-piperidin-4-il-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco (25 mg, 90 %).

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,96 (d, J=13,05 Hz, 2H), 2,09-2,24 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 1H), 7,01 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,10 (bs, 2H), 8,56 (bs, 1H), 8,71 (d, J=6,34 Hz, 2H), 8,83 (bs, 1H), 11,97 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 271 (MH^+).

Ejemplo 13

Amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (E1)



10

Etapa 1: Formación del anillo pirrol (12)

Se añadió el hidrobromuro de bromoacetilfluoropiridina 11 (3,6 g, 12,0 mmol) a una mezcla del éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico 2(R=H, 2,0 g, 10,0 mmol) en 200 mL de THF anhidro y NaH (0,5 g, 13,0 mmol) a 0 °C. Se dejó la solución a 0 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se separó el disolvente y se disolvió el residuo en 120 mL de EtOH, se añadió acetato de amonio (2,7 g, 36,0 mmol), se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 2 h. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 98:2) obteniéndose 1,88 g (60 %) de éster etílico de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido amarillo.

15

- 20 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,25 (t, J=7,09 Hz, 3H), 4,23 (q, J=7,09 Hz, 2H), 7,30-7,60 (m, 7H), 8,40 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 11,80 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH^+).

20

Etapa 2: Saponificación hasta los ácidos carboxílicos (13)

Se calentó a 100 °C durante 4 h el éster 12 (1,8 g, 5,8 mmol) en 10 mL de EtOH y 12 mL de NaOH acuoso 4 M. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado observándose la precipitación del producto que se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua y acetona y se secó, llevando al ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,7 g, 92 %) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional.

25

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,30-7,70 (m, 7H), 8,35 (m, 1H), 8,51 (m, 1H); MS: m/z 281 [M-H].

Etapa 3: Condensación hasta las amidas (E1)

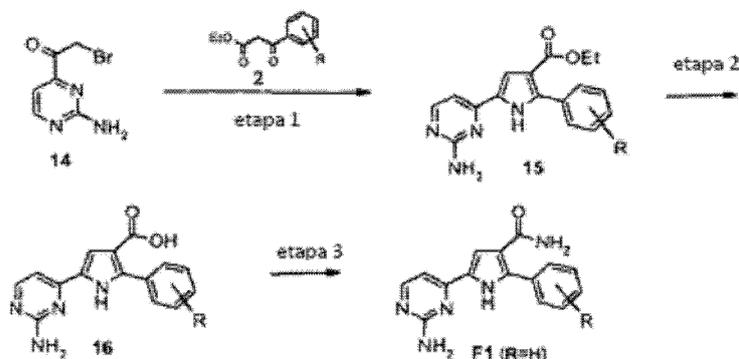
Se disolvió el ácido 13 (1,0 g, 3,1 mmol) en 40 mL de THF seco en presencia de DIEA (1,1 mL, 6,2 mmol). Se enfrió la solución a 0 °C y se añadieron EDCI (0,9 g, 4,6 mmol) y HOBT-NH₃ (0,7 g, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el disolvente, se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se evaporó el disolvente y el material crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para dar 350 mg (40 %) de amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco.

30

- 35 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,86 (bs, 2H), 7,24 (t, J=3,05 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,39 (d, J=5,12 Hz, 1H), 8,56 (d, J=3,41 Hz, 1H), 11,84 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH^+).

Ejemplo 14

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (F1)



Etapa 1: Formación del anillo pirrol (15)

- 5 A una solución del éster 2 (R=H, 1,34 g, 7 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 0 °C, se añadió NaH (0,7 g, 17,5 mmol) bajo argón con agitación. Después de 5 min se añadió la bromocetona 14 (2,5 g, 8,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en EtOH (65 mL), se añadió acetato de amonio (1,6 g, 21 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a sequedad y se purificó el residuo por cromatografía rápida (EtOAc/n-hexano 7:3). Se obtuvo el éster
- 10 etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,99 g, 3,2 mmol, 46 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,20 (t, J=7,13 Hz, 3H) 4,14 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,45 (s, 2H) 7,10 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,33 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,40-7,49 (m, 3H) 7,61-7,65 (m, 2H) 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,01 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 309 (MH^+).

Etapa 2: Saponificación hasta los ácidos carboxílicos (16)

- 15 A una suspensión del éster 15 (3,65 g, 11,85 mmol) en EtOH al 95 % (45 mL), se añadió NaOH acuoso 4 M (45 mL) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 5 h. Se evaporó la mayor parte del disolvente y el residuo, se enfrió en un baño de hielo, se acidificó a pH 5 con HCl concentrado, observándose la precipitación del producto. Se filtró el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua fría, y se secó. El ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico, obtenido como un sólido blanco (3,5 g), se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones
- 20 adicionales. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,35-7,69 (m, 6H) 7,76 (bs, 2H) 8,31 (d, J=5,73 Hz, 1H) 12,37 (bs, 1H); MS: m/z 279 [M-H].

Etapa 3: Condensación hasta las amidas (F1)

- 25 A una suspensión del ácido 16 (4 g, 14,3 mmol) en THF anhidro (80 mL), DIEA (5,5 g, 42,9 mmol) y DMF anhidra (8 mL), enfriada en baño de hielo y con agitación, se añadieron HOBT· NH_3 (3,26 g, 21,4 mmol) y EDCI (4,1 g, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió sobre una mezcla 1:1 en agitación de agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título como un precipitado que se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de MeOH frío. Las aguas
- 30 madres se purificaron por cromatografía rápida (DCM/MeOH/acetona 9:1:1), obteniéndose la amida deseada. Se reunieron los dos lotes de producto, se suspendieron en MeOH y se acidificaron a pH 1 con HCl 1,25 M en MeOH. Se separó el disolvente y se trató el residuo con éter dietílico. Se filtró el sólido resultante, se lavó con Et_2O y se secó (Na_2SO_4), obteniéndose el hidrocloruro de amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco (1,6 g, 5,1 mmol, 43 %).

- 35 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,37-7,49 (m, 4H) 7,49-7,52 (m, 2H) 7,61 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,65-7,71 (m, 2H) 8,01 (bs, 3H) 8,31 (d, J=6,58 Hz, 1H) 12,28 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 280 (MH^+).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos:

Ejemplo 15, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico

- 40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (t, J= 7,07 Hz, 3H) 2,14 (s, 3H) 4,02 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,54 (bs, 2H) 7,04 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,22 - 7,37 (m, 5H) 8,20 (d, J= 5,37, 1H) 12,12 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 323 (MH^+).

Ejemplo 15, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,34 (bs, 2H) 6,98 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,18 - 7,33 (m, 5H) 8,15 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,75 (bs, 1H); MS: m/z 293 [M-H].

5 Ejemplo 15, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (F2)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,16 (s, 3H), 6,87 (bs, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (bs, 2H), 8,25 (d, J=6,47 Hz, 1H), 12,20 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH^+).

Ejemplo 16, etapa-1

10 Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,06 (q, J= 7,07 Hz, 2H) 6,43 (bs, 2H) 7,03 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,28 (m, 3H) 7,50 (m, 2H) 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,23 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 327 (MH^+).

Ejemplo 16, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,36 (bs, 2H) 6,97 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,23 (m, 3H) 7,39 (m, 1H) 7,58 (m, 1H) 8,17 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,69 (bs, 1H); MS: m/z 297 [M-H].

Ejemplo 16, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F4)

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,92 (bs, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,62 (bs, 1H), 7,84 (bs, 2H), 8,28 (d, J=6,5 Hz, 1H), 12,41 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 298 (MH^+).

Ejemplo 17, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (t, J=7,07 Hz, 3H) 2,02 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 4,01 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,40 (bs, 2H) 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,07 - 7,16 (m, 2H) 7,23 (d, J=6,83 Hz, 1H) 7,29 (d, J=2,68 Hz, 1H) 8,18 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,03 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 337 (MH^+).

Ejemplo 17, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,04 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 6,37 (bs, 2H) 7,00 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,08 - 7,17 (m, 2H) 7,23 (d, J=6,71 Hz, 1H) 7,27 (d, J=2,68 Hz, 1H) 8,18 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,64 (bs, 1H) 11,89 (bs, 1H); MS: m/z 307 [M-H].

Ejemplo 17, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F15)

35 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 6,31 (bs, 2H), 6,69 (bs, 2H), 6,94 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,23 (d, J=6,95 Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,68 Hz, 1H), 8,16 (d, J=5,24 Hz, 1H), 10,70 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 308 (MH^+).

Ejemplo 18, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,03 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,41 (bs, 2H) 7,00 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,25 - 7,34 (m, 2H) 7,48 - 7,59 (m, 2H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,27 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 (MH^+).

40

Ejemplo 18, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,38 (bs, 2H) 6,99 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,22 - 7,30 (m, 2H) 7,50 - 7,57 (m, 2H) 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,49 (bs, 1H) 12,10 (bs, 1H); MS: m/z 331 [M-H].

5 Ejemplo 18, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F23)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,38 (bs, 2H), 6,72 (bs, 1H), 6,92 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,35 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH^+).

Ejemplo 19, etapa-1

10 Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,08 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,04 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,42 (bs, 2H) 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,29 (d, J=2,19 Hz, 1H) 7,49 (m, 2H) 7,73 (t, J=1,22 Hz, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,30 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 377 (MH^+).

Ejemplo 19, etapa-2

15 Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

MS: m/z 347 [M-H].

Ejemplo 19, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F26)

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,81 (bs, 1H) 6,95 (bs, 2H) 7,01 (d, J=5,73 Hz, 1H) 7,37 (bs, 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 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 348 (MH^+).

Ejemplo 20, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

25 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,13 (t, J=7,07 Hz, 3H) 2,38 (s, 3H) 4,07 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,43 (bs, 2H) 7,03 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,06 - 7,15 (m, 2H) 7,29 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,38 (t, J=8,17 Hz, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,15 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 341 (MH^+).

Ejemplo 20, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,58 (s, 3H) 6,39 (bs, 2H) 7,00 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,04 - 7,13 (m, 2H) 7,26 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,37 (t, J=8,17 Hz, 1H) 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,78 (bs, 1H) 12,03 (bs, 1H); MS: m/z 311 [M-H].

30 Ejemplo 20, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F28)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,37 (s, 3H), 6,37 (bs, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,95 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,26 (bs, 1H), 7,30 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,90 Hz, 1H), 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,78 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH^+).

35 Ejemplo 21, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,07 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,42 (bs, 2H) 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,30 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,32 - 7,39 (m, 1H) 7,41 (dd, J=8,90, 3,05 Hz, 1H) 8,60 (dd, J=8,90, 5,24 Hz, 1H) 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,32 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 (MH^+).

40

Ejemplo 21, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,40 (bs, 2H) 7,00 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,26 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,30 - 7,37 (m, 1H) 7,40 (dd, J=8,90, 3,05 Hz, 1H) 8,59 (dd, J=8,90, 5,24 Hz, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,85 (bs, 1H) 12,20 (bs, 1H); MS: m/z 331 [M-H].

Ejemplo 21, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F31)

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,35 (bs, 2H), 6,75 (bs, 1H), 6,92 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,35 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,72, 5,30 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,98 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH^+).

Ejemplo 22, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 4,10 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,48 (bs, 2H) 7,04 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,32 (bs, 1H) 7,38 (m, 1H) 7,54 (m, 2H) 8,24 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,32 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 (MH^+).

Ejemplo 22, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,32 (bs, 2H) 6,93 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,14 (s, 1H) 7,25 (m, 2H) 7,65 (t, J=8,17 Hz, 1H) 8,15 (d, J=5,25 Hz, 1H) 12,20 (bs, 1H); MS: m/z 331 [M-H].

Ejemplo 22, etapa-3

20 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F36)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,37 (bs, 2H), 6,80 (bs, 1H), 6,93 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,41 (bs, 1H), 7,46 (dd, J=9,76, 1,95 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 8,23 (d, J=5,24, 1H), 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH^+).

Ejemplo 23, etapa-1

25 Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,09 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,06 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,46 (bs, 2H) 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,14 - 7,26 (m, 2H) 7,34 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,49 - 7,60 (m, 1H) 8,24 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,44 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 345 (MH^+).

Ejemplo 23, etapa-2

30 Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,42 (bs, 2H) 6,99 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,12 - 7,23 (m, 2H) 7,30 (d, J= 1,95 Hz, 1H) 7,48 - 7,56 (m, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,92 (bs, 1H) 12,32 (bs, 1H); MS: m/z 315 [M-H].

Ejemplo 23, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F37)

35 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,40 (bs, 2H), 6,75 (bs, 1H), 6,89 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,43-7,52 (m, 1H), 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H), 12,10 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH^+).

Ejemplo 24, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,19 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,47 (bs, 2H) 7,11 (d, J=5,12 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=5,06, 3,72 Hz, 1H) 7,30 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=3,66, 1,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=5,06, 1,16 Hz, 1H) 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,92 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 315 (MH^+).

Ejemplo 24, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

MS: m/z 285 [M-H].

Ejemplo 24, etapa-3

5 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G2)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,46 (bs, 2H) 6,91 (bs, 1 H) 7,04 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,11 (dd, J=5,12, 3,66 Hz, 1H) 7,30 (d, J=1,95 Hz, 1H) 7,44 (bs, 1H) 7,57 (dd, J=5,12, 1,22 Hz, 1H) 7,66 (dd, J=3,66, 1,22 Hz, 1H) 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,60 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

Ejemplo 25, etapa-1

10 Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J=7,07 Hz, 3H) 2,50 (s, 3H) 4,19 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,46 (bs, 2H) 6,84 (dd, J=3,54, 0,98 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=5,24 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,07 Hz, 1H) 7,45 (d, J=3,54 Hz, 1H) 8,22 (d, J=5,12 Hz, 1H) 11,92 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 329 (MH⁺).

Ejemplo 25, etapa-2

15 Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

MS: m/z 299 [M-H].

Ejemplo 25, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G3)

20 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,46 (d, J=0,73 Hz, 3H) 6,40 (bs, 2H) 6,79 (dd, J=3,54, 1,10 Hz, 1H) 6,85 (bs, 1H) 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,25 (d, J=2,07 Hz, 1H) 7,38 (bs, 1H) 7,44 (d, J=3,29 Hz, 1H) 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,45 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 300 (MH⁺).

Ejemplo 26, etapa-1

Éster terc-butílico de ácido 5-[5-(2-amino-pirimidin-4-il)-3-etoxicarbonil-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

25 ¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm 1,08 (t, J=7,01 Hz, 3H) 1,44 (s, 9H) 2,51 - 2,59 (m, 2H) 3,42 - 3,53 (m, 2H) 4,03 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,58 (bs, 2H) 6,45 (bs, 2H) 7,03 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,16 - 7,35 (m, 4H) 8,21 (d, J=5,00 Hz, 1H) 12,11 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 464 (MH⁺).

Ejemplo 26, etapa-2

30 Éster terc-butílico de ácido 5-[5-(2-amino-pirimidin-4-il)-3-carboxi-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

MS: m/z 434 [M-H].

Ejemplo 26, etapa-3

Éster terc-butílico de ácido 5-[5-(2-amino-pirimidin-4-il)-3-carbamoil-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (G7)

35 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,44 (s, 9H) 2,58 (t, J=5,79 Hz, 2H) 3,48 (t, J=6,10 Hz, 2H) 4,58 (bs, 2H) 6,89 (bs, 1H) 7,11-7,39 (m, 5H) 7,64 (d, J=2,19 Hz, 1H) 7,75 (bs, 2H) 8,27 (d, J=6,34 Hz, 1H) 12,28 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 435 (MH⁺).

Ejemplo 27

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G8)

40 Por tratamiento del compuesto G7 preparado en el Ejemplo 26 con ácidos, por ejemplo ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 h, se obtuvo el correspondiente análogo desprotegido G8.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,78 (t, J=5,91 Hz, 2H) 4,35 (t, J=4,51 Hz, 2H) 6,90 (bs, 1H) 7,25 (d, J=6,58 Hz, 1H) 7,27-7,30 (m, 1H) 7,31-7,39 (m, 3H) 7,70 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,86 (bs, 3H) 8,30 (d, J=6,46 Hz, 1 H) 9,32 (bs, 2H) 12,44 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 335 (MH⁺).

Ejemplo 28, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,29 (t, 3H, J=7,1 Hz) 4,25(q, 2H, J=7,07 Hz) 6,64 (bs, 2H) 7,16 (d, 1H, J=5,12 Hz) 7,4 (m, 2H) 7,9 (td, 1H, J=7,8, 1,83 Hz) 8,2 (d, 1H, J=5,12 Hz) 8,4 (dt, 1H, J=8,05, 0,98 Hz) 8,7 (ddd, 1H, J=4,82, 1,77, 0,98 Hz) 11,5 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 310 (MH^+).

Ejemplo 28, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,46 (bs, 2H) 7,08 (d, 1H, J=5,12 Hz) 7,31 (m, 2H) 7,91 (t, 1 H, J=7,87 Hz) 8,17 (d, 1 H, J=5,12 Hz) 8,55 (d, 1H, J=3,90 Hz) 8,80 (bs, 1H); MS: m/z 280 [M-H].

10 Ejemplo 28, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G12)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,62 (bs, 2H), 7,03 (d, J=5,12 Hz, 1H), 7,16 (bs, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H) 7,86-7,93 (m, 1H), 8,25 (d, J=5,12 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,43 (d, J=8,17 Hz, 1H), 8,62-8,67 (m, 1H), 11,29 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 281 (MH^+).

15 Ejemplo 29, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,12 (t, J=7,07 Hz, 3H) 3,87 (s, 3H) 4,08 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,41 (bs, 2H) 7,05 (d, J=5,24 Hz, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,33 (d, J=2,68 Hz, 1H) 7,47 - 7,53 (m, 2H) 7,77 (s, 1H) 8,18 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,65 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 362 (MH^+).

20 Ejemplo 29, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 3,87 (s, 3H) 6,40 (bs, 2H) 7,03 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,11 (t, J=7,80 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=7,80 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,49 - 7,54 (m, 2H) 7,77 (s, 1H) 8,18 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,50 (bs, 1H); MS: m/z 332 [M-H].

25 Ejemplo 29, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G13)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 3,87 (s, 3H), 6,35 (bs, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,91 (bs, 1H), 6,98 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,11 (t, J=7,07 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,07 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,68 Hz, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,36 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 333 (MH^+).

30 Ejemplo 30, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,10 (t, J=7,07 Hz, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,09 (q, J=7,07 Hz, 2H), 6,47 (bs, 2H), 6,66 (d, J=0,73 Hz, 1H), 7,10 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,10 - 7,12 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 7,38 (d, J=2,68 Hz, 1H), 7,51 (d, 7,32 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,80 Hz, 1H) 8,24 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,33 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 362 (MH^+).

35 Ejemplo 30, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

MS: m/z 332 [M-H].

Ejemplo 30, etapa-3

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G14)

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 3,58 (s, 3H), 6,38 (bs, 2H), 6,61 (d, J=0,61 Hz, 1H), 6,88 (bs, 1H), 7,00 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,70 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,70 Hz, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,41 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,70 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,70 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,98 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 333 (MH^+).

Ejemplo 31, etapa-1

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[b]tiofen-5-il-1H-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,18 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,13 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,45 (s, 2H) 7,10 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,35 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,53 (d, J=5,12 Hz, 1H) 7,60 (dd, J=8,41, 1,59 Hz, 1H) 7,82 (d, J=5,49 Hz, 1H) 8,06 (d, J=8,41 Hz, 1H) 8,13 (d, J=1,34 Hz, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,06 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 365 (MH⁺).

Ejemplo 31, etapa-2

Ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[b]tiofen-5-il-1H-pirrol-3-carboxílico

MS: m/z 335 [M-H].

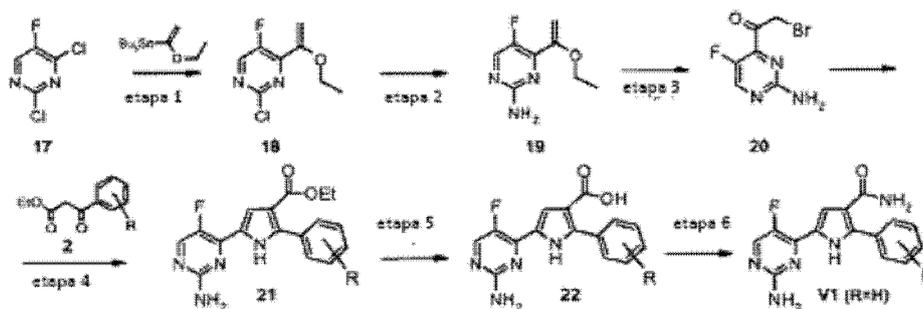
Ejemplo 31, etapa-3

10 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[b]tiofen-5-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G15)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,43 (bs, 2H) 6,84 (bs, 1H) 7,04 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,31 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,34 (bs, 1H) 7,50 (dd, J=5,49, 0,49 Hz, 1H) 7,62 (dd, J=8,41, 1,71 Hz, 1H) 7,80 (d, J=5,49 Hz, 1H) 8,01 (d, J=8,41 Hz, 1H) 8,13 (d, J=1,34 Hz, 1H) 8,21 (d, J=5,37 Hz, 1H) 11,75 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 336 (MH⁺).

Ejemplo 32

15 Amida de ácido 5-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (V1)



Etapa 1: Alquilación del anillo de pirimidina (18)

A una solución de la 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina 17 (1,2 g, 7,24 mmol) en DMF (14 mL), se añadió tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (2,7 mL, 7,9 mmol), seguido por diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (100 mg, 0,145 mmol). Se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 hora, se enfrió, se añadió una solución saturada de fluoruro de potasio (acuosa) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de dilución con agua/éter dietílico y filtración a través de celita, se lavaron las fases orgánicas minuciosamente con agua y se concentraron. El material crudo se purificó con el sistema Horizon (columna de 25 mm), eluyendo con n-hexano/EtOAc 95:5. Se obtuvo 2-cloro-4-(1-etoxi-vinil)-5-fluoro-pirimidina (1,24 g, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,32 (t, J=6,95 Hz, 3H) 3,95 (q, J=6,99 Hz, 2H) 4,88 (d, J=2,80 Hz, 1H) 5,20 (d, J=2,93 Hz, 1H) 8,90 (d, J=3,17 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 203 (MH⁺).

Etapa 2: Aminación del anillo de pirimidina (19)

Se calentó una solución del enol-éter 18 (15,5 g, 76,73 mmol) en etanol absoluto (25 mL) y amoníaco acuoso al 30 % (50 mL), con agitación a 100 °C durante 1,5 horas en un aparato de Parr. Después de enfriar, se separó el etanol y se extrajo el compuesto con diclorometano. El material crudo se purificó con el sistema Horizon, eluyendo con n-hexano/EtOAc 1:1. Se obtuvo la 4-(1-etoxi-vinil)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamina (9 g, 49,2 mmol, 64 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,01 Hz, 3H) 3,87 (q, J=6,95 Hz, 2H) 4,62 (d, J=2,44 Hz, 1H) 4,91 (dd, J=2,38, 0,55 Hz, 1H) 6,64 (bs, 2H) 8,28 (d, J=3,54 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 184 (MH⁺).

Etapa 3: Bromación hasta la bromocetona (20)

A una solución del enol-éter 19 (510 mg, 2,78 mmol) en THF (25 mL), se añadió agua (1,7 mL) seguida por NBS (515 mg, 2,78 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente, se agitó el residuo vigorosamente en metanol y se filtró. Se obtuvo 1-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona (500 mg, 77 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,70 (s, 2H) 6,94 (bs, 2H) 8,50 (d, J=2,93 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 235 (MH⁺).

Etapa 4: Formación del anillo pirrol (21)

5 A una solución del cetoéster 2 (192 mg, 1 mmol) en THF (5 mL), enfriada a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (80 mg, 2 mmol) con agitación. Después de 5 minutos se añadió una solución de la bromocetona 20 (234 mg, 1 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 8 horas. Después de separación de THF, se añadieron etanol (10 mL) y acetato de amonio (240 mg, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de separación del disolvente, se añadió acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y el material crudo se purificó mediante un sistema Horizon, eluyendo con n-hexano/EtOAc 1:1. Se obtuvo el éster etílico de ácido 5-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (50 mg, 16 %). ESI (+) MS: m/z 327 (MH⁺).

Etapa 5: Hidrólisis hasta los ácidos (22)

10 A una suspensión del éster 21 (25 mg, 0,077 mmol) en EtOH al 95 % (0,5 mL), se añadió NaOH acuoso 4 M (0,5 mL) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2 h. Se acidificó la mezcla a pH 5 con HCl concentrado, observándose la precipitación del producto. Se filtró el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua fría y se secó. El ácido 5-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico, obtenido como un sólido blanco (16 mg, 64 %), se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

15 ESI (+) MS: m/z 299 (MH⁺).

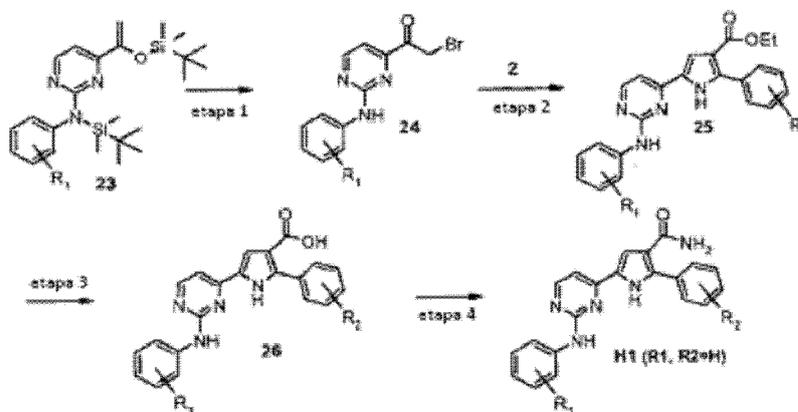
Etapa 6: Condensación hasta las amidas (V1)

20 A una solución del ácido 22 (16 mg, 0,054 mmol) en DMF (0,5 mL) y DIEA (0,03 mL) agitada a 0 °C, se añadieron HOBT.NH₃ (13 mg, 0,08 mmol) y EDCI (16 mg, 0,08 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de dilución con acetato de etilo se lavó la fase orgánica con agua, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida (eluyente: AcOEt/n-hexano 9:1). Se obtuvo el compuesto del título con 74 % de rendimiento.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,34 (s, 2H) 6,87 (bs, 1H) 7,27 (t, J=2,80 Hz, 1H) 7,33-7,43 (m, 3H) 7,40 (s, 1H) 7,62-7,66 (m, 2H) 8,27 (d, J=3,41 Hz, 1H) 11,49 (bs, 1H). ESI (+) MS: m/z 298 (MH⁺).

Ejemplo 33

25 Amida de ácido 2-fenil-5-(2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (H1)



Etapa 1: Bromación hasta la bromocetona (24)

30 A una solución del enol-silil-éter 23 (1 g, 2,27 mmol) en THF (40 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió NBS sólida (0,43 g, 62,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 horas. Después de evaporación del disolvente y tratamiento con acetato de etilo acuoso, se purificó el material crudo por cromatografía rápida (eluyente: n-hexano/EtOAc 4:1), obteniéndose la 2-bromo-1-(2-fenilamino-pirimidin-4-il)-etanona como un sólido amarillo (0,27 g, 40 %).

¹H NMR (DMSO-d₆/ 300 MHz) δ ppm 4,65 (s, 2H), 6,7 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,4 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 9,6 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 293 (MH⁺).

Etapa 2: Formación del anillo pirrol (25)

40 A una solución del éster 2 (150 μL, 0,87 mmol) en THF anhidro (40 mL) a 0 °C, se añadió NaH (50 mg, 1,2 mmol) bajo argón con agitación. Después de 40 min se añadió la bromocetona 24 (260 mg, 0,89 mmol, preparada como se describe en el documento WO2005014572) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente a sequedad, se disolvió el residuo en EtOH (10 mL), se añadió acetato de amonio (343 g, 4,45 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a sequedad y se añadieron

EtOAc y agua al material crudo y se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se recogió el residuo con $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}/n\text{-hexano}$ (1:1:1) y se filtró. Se obtuvo el éster etílico de ácido 2-fenil-5-(2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (120 mg, 36 %).

^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6/400\text{ MHz}$) δ ppm 1,20 (t, 3H) 4,14 (q, 2H) 6,90-7,85 (m, 11H) 7,35 (d, $J=5,27\text{ Hz}$, 1 H) 8,46 (d, $J=5,27\text{ Hz}$, 1H) 9,45 (s, 1H) 12,10 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 385 (MH^+).

Etapa 3: Saponificación hasta los ácidos carboxílicos (26)

A una suspensión del éster 25 (120 mg, 0,31 mmol) en EtOH al 95 % (3 mL), se añadió NaOH acuoso 4 M (4 mL) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 4 h. Se evaporó la mayor parte del disolvente y el residuo se enfrió en un baño de hielo, se acidificó a pH 5 con AcOH concentrado, observándose precipitación del producto. Se filtró el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua fría, y se secó. El ácido 2-fenil-5-(2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico, obtenido como un sólido blanco (100 mg), se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS: m/z 355 [M-H].

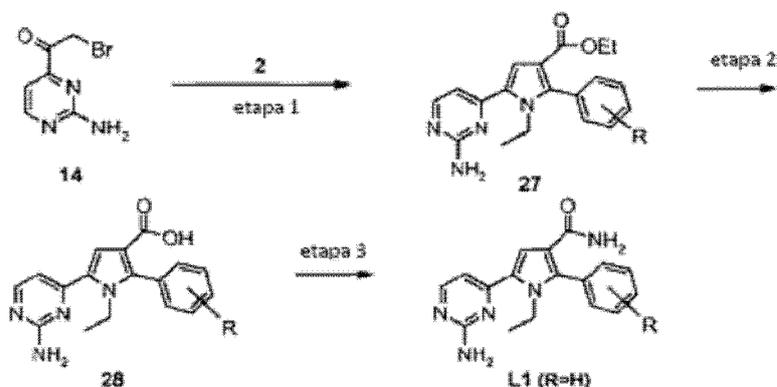
Etapa 3: Condensación hasta las amidas (H1)

A una suspensión del ácido 26 (90 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 mL), se añadieron DIEA (120 μL , 0,67 mmol), EDCI (100 mg, 0,52 mmol) y HOBT- NH_3 (79 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió sobre una mezcla 1:1 de agua y EtOAc en agitación. Se lavó la fase orgánica con agua, se extrajo la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, obteniéndose un material crudo que se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH 96:4), dando la amida del ácido 2-fenil-5-(2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco (35 mg, 30 % en dos etapas).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,90 (s, 1H) 6,95 (t, $J=7,33\text{ Hz}$, 1H) 7,25-7,50 (m, 7H) 7,29 (d, $J=5,57\text{ Hz}$, 1H) 7,60 (d, 2H) 7,85 (d, $J=7,62\text{ Hz}$, 2H) 8,43 (d, $J=5,27\text{ Hz}$, 1H) 9,40 (s, 1H) 11,75 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 356 (MH^+).

Ejemplo 34

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-etil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (L1)



25

Etapa 1: Formación del anillo pirrol (27)

A una solución del éster 2 (1,34 g, 7 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 0 °C, se añadió NaH (0,7 g, 17,5 mmol) bajo argón con agitación. Después de 5 min se añadió la bromoacetona 14 (2,5 g, 8,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en AcOH (30 mL) y EtNH_2 2 M en THF (8,7 mL, 17,5 mmol). Se trató la mezcla con microondas a 170 °C durante 5 min después se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (DCM/EtOH/acetona 96:2:2), obteniéndose de este modo 0,7 g del éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-etil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (29 % de rendimiento). ESI (+) MS: m/z 337 (MH^+).

35 Etapa 2: Saponificación hasta los ácidos carboxílicos (28)

A una suspensión del éster 27 (0,7 g, 2,08 mmol) en EtOH al 95 % (8 mL), se añadió NaOH acuoso 4 M (8 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h a 100 °C. Se separó el disolvente a vacío y se acidificó el residuo acuoso con HCl concentrado hasta pH 5, observándose precipitación del producto. Se filtró la mezcla, se lavó el sólido con una pequeña cantidad de agua fría y se secó obteniéndose así 0,66 g de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-etil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 307 [M-H].

40

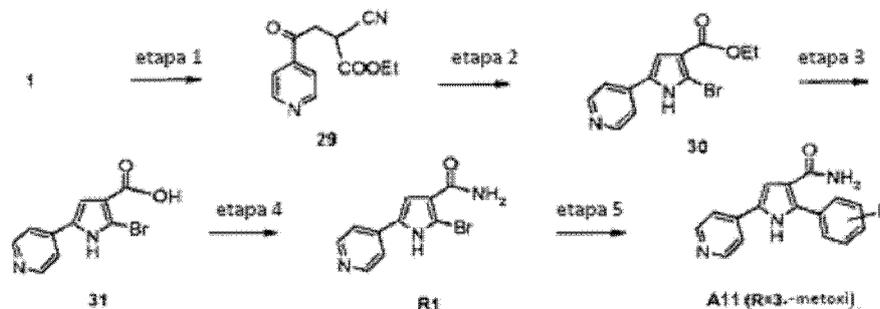
Etapa 3: Condensación hasta las amidas (L1)

A una suspensión del ácido 28 (400 mg, 1,31 mmol) en 10 mL de THF y 600 μ L de DIEA (3,52 mmol), enfrida en baño de hielo, se añadieron 336 mg de EDCI (1,75 mmol) y 267 mg de HOBT·NH₃ (1,75 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y agua, se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaOH acuoso 1 M y agua. Después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se filtró el residuo y se lavó con una pequeña cantidad de MeOH frío. Las aguas madres se purificaron por cromatografía rápida (DCM/MeOH/acetona 90:5:5), obteniéndose la amida deseada. Se reunieron los dos lotes de producto, se suspendieron en MeOH y se acidificaron a pH 1 con HCl 1,25 M en MeOH. Se separó el disolvente y se trató el residuo con Et₂O: se filtró el sólido resultante, se lavó con Et₂O y se concentró, obteniéndose 380 mg de la sal hidrocloreto de la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-etil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,1 mmol, 83 % de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,08 (t, J=6,89 Hz, 3H) 4,37 (q, J=6,91 Hz, 2H) 6,87 (bd, J=21,95 Hz, 2H) 7,18 (d, J=6,58 Hz, 1H) 7,38-7,43 (m, 2H) 7,50-7,55 (m, 3H) 7,81 (s, 1 H) 8,00 (bs, 3H) 8,23 (d, J=6,71 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 308 (MH⁺).

Ejemplo 35

Amida de ácido 2-bromo-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (R1) y Amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A11)



Etapa 1: Condensación hasta el cianoéster (29)

A una suspensión de sodio metal (81 mg, 3,5 mmol) en 10 mL de EtOH anhidro, se añadió cianoacetato de etilo (0,37 mL, 3,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la solución hasta que el sodio estuvo completamente disuelto. Se evaporó el disolvente para obtener un sólido blanco que se añadió en porciones a una solución en agitación de bromoacetilpiridina 1 (1,0 g, 3,5 mmol) en THF anhidro (20 mL) y DIEA (0,6 mL, 3,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el disolvente, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para dar 710 mg (87 %) del éster etílico de ácido 2-ciano-4-oxo-4-piridin-4-il-butírico como un aceite rojizo.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,23 (t, J=7,07 Hz, 3H), 3,88 (d, J=5,25 Hz, 2H), 4,21 (q, J=7,07 Hz, 2H), 4,64 (t, J=5,25 Hz, 1H), 7,89 (d, J=6,00 Hz, 2H), 8,85 (d, J=6,00 Hz, 2H); ESI (+) MS: m/z 233 (MH⁺).

Etapa 2: Formación del anillo pirrol (30)

A una solución de HBr (al 33 % en AcOH, 13 mL, 43,1 mmol) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución del cianoéster 29 (1,0 g, 4,3 mmol), disuelto en Et₂O y DCM. Se dejó la mezcla de reacción durante 20 min a 0 °C y después a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (2,5 h). Se filtró el sólido y se lavó con acetona y MeOH. La sal de piridinio se neutralizó con NH₃ 7 N en MeOH. Se purificó el sólido por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para dar 800 mg (62 %) del éster etílico de ácido 2-bromo-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido anaranjado.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,31 (t, J=7,12 Hz, 3H), 4,24 (q, J=7,12 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,22 Hz, 2H) 8,54 (d, J=6,22 Hz, 2H), 12,85 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 295 (MH⁺).

Etapa 3: Saponificación hasta el ácido carboxílico (31)

El éster 30 (1,0 g, 3,74 mmol), disuelto en 8 mL de NaOH acuoso 4 M y 8 mL de EtOH, se mantuvo a reflujo durante 4 h. Se enfrió la solución y se neutralizó con AcOH. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y acetona para obtener 850 mg (85 %) de ácido 2-bromo-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 7,33 (s, 1H), 7,83 (d, J=6,00 Hz, 2H), 8,58 (d, J=6,00 Hz, 2H), 12,37 (bs, 1H), 12,91 (s, 1H); MS: m/z 266 [M-H].

Etapa 4: Condensación hasta la amida (R1)

5 Se disolvió el ácido 31 (450 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (20 mL) en presencia de DIEA (1,27 mL, 7,30 mmol). A la solución, enfriada a 0 °C, se añadieron EDCl (1,0 g, 5,5 mmol) y HOBT·NH₃ (812 mg, 5,34 mmol). Se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo la suspensión con DCM. Se purificó el crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para dar 150 mg (33 %) de la amida de ácido 2-bromo-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 7,02 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,59 (d, J= 6,25 Hz, 2H), 8,52 (d, J=6,25 Hz, 2H), 12,54 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 267 (MH⁺).

Etapa 5: Acoplamiento de Suzuki para obtener las amidas (A11)

10 A una solución de la amida R1 (110 mg, 0,41 mmol) en tolueno desoxigenado/EtOH 1:1 (5 mL), se añadieron Na₂CO₃ acuoso 1 M desoxigenado (1,1 mL, 1,12 mmol), LiCl (57 mg, 1,35 mmol), el ácido fenilborónico convenientemente sustituido (0,67 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (3 mg) y se agitó la mezcla a 100 °C hasta desaparición del material de partida. Se evaporó el disolvente y se purificó el crudo por cromatografía rápida (eluyente: DCM/MeOH 95:5). Cuando fue necesario, se disolvió el producto en EtOH, se trató con HCl 2 N en Et₂O hasta precipitación de la sal hidrocloreto que se filtró obteniéndose la amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (68 % de rendimiento).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,83 (s, 3H), 6,66 (bs, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 8,24 (d, J=6,82 Hz, 2H), 9,11 (d, J=6,82 Hz); ESI (+) MS: m/z 294 (MH⁺).

Utilizando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos.

20 Ejemplo 36

Hidrocloreto de amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A12)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,84 (s, 3H), 7,07 (d, J=8,90 Hz, 2H), 7,33 (bs, 2H), 7,67 (d, J=8,90 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,22 (d, J=6,50 Hz, 2H), 8,72 (d, J=6,50 Hz, 2H), 12,28 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH⁺).

Ejemplo 37

25 Hidrocloreto de amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A10)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,76 (s, 3H), 6,95 (bs, 2H), 7,06 (t, J=8,05 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,05 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=1,71 Hz, 7,44 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,00 Hz, 2H), 8,71 (d, J=7,00 Hz, 2H), 12,42 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH⁺).

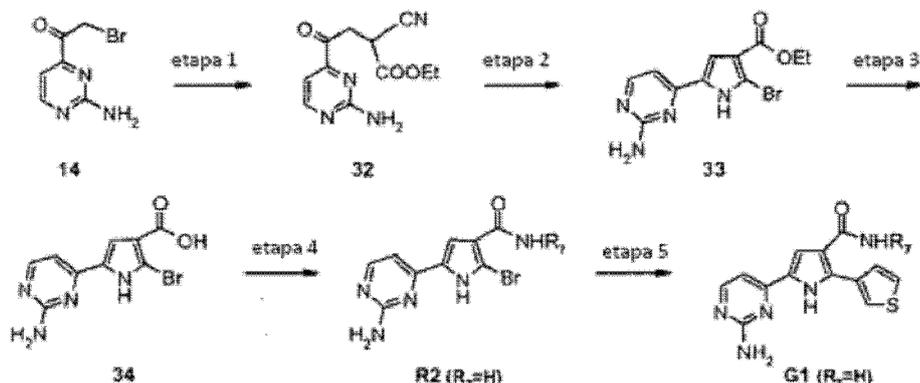
Ejemplo 38

30 Amida de ácido 2-(4-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A15)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 7,40 (bs, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,78 Hz, 2H), 8,19 (d, J=6,20 Hz, 2H), 8,32 (d, J=8,78 Hz, 2H), 8,77 (d, J=6,20 Hz, 2H), 12,57 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 309 (MH⁺).

Ejemplo 39

35 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-1H-pirrol-3-carboxílico (R2) y Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G1)



Etapa 1: Condensación hasta el cianoéster (32)

Se añadió cianoacetato de etilo (5,3 mL, 0,05 mol) a una suspensión de sodio metal (1,15 g, 0,05 mol) en 150 mL de EtOH anhidro a 0 °C. Después de disolución del sodio se concentró la mezcla de reacción y se añadió el sólido resultante a una solución de la bromocetona 14 (15 g, 0,05 mol) en 300 mL de THF anhidro y DIEA (8,8 mL, 0,05 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó el crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para dar 4,5 g (37 %) del éster etílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-ciano-4-oxo-butírico como un aceite.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,21 (t, J=7,08 Hz, 3H), 3,73 (d, J=5,61 Hz, 2H), 4,18 (q, J=7,08 Hz, 2H), 4,58 (t, J=5,61 Hz, 1H), 6,97 (d, J=4,88 Hz, 1H), 7,04 (bs, 2H), 8,52 (d, J=4,88 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 249 (MH⁺).

Etapa 2: Formación del anillo pirrol (33)

Se añadió gota a gota una solución del cianoéster 32 (364 mg, 1,47 mmol) en Et₂O anhidro y DCM (1:1, 10 mL) a 4,5 mL de HBr al 33 % en AcOH a 0 °C. Se dejó la mezcla a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Se filtró el sólido, se lavó con acetona y MeOH, se neutralizó con NH₃ 7 N en MeOH para obtener 400 mg (88 %) del éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-1H-pirrol-3-carboxílico.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J=7,10 Hz, 3H), 4,20 (q, J=7,10 Hz, 2H), 6,43 (bs, 2H), 6,99 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH⁺).

Etapa 3: Saponificación hasta el ácido carboxílico (34)

Se mantuvo a reflujo a 100° C durante 6 h, una solución del éster 33 (2 g, 6 mmol), en 15 mL de EtOH y 15 mL de NaOH acuoso 4 M. Se precipitó el ácido con AcOH, se filtró y se lavó con acetona para dar 80 mg (88 %) de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-1H-pirrol-3 carboxílico.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,06 (br, 2H), 6,87 (d, J=5,20 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,20 Hz, 1H); MS: m/z 282 [M-H].

Etapa 4: Condensación hasta las amidas (R2)

Se agitó a 0 °C una solución de 500 mg (1,77 mmol) del ácido 34 en 20 mL de THF seco y DIEA (0,6 mL, 3,54 mmol). Se añadieron EDCI (508 mg, 2,65 mmol) y HOBT.NH₃ (404 mg, 2,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la solución y se purificó el crudo por HPLC preparativa. Se obtuvo la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-1H-pirrol-3-carboxílico.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,97 (d, J=5,57 Hz, 1H) 7,00 (bs, 1H) 7,17 (bs, 1H) 8,24 (d, J=5,57 Hz, 1 H) 12,66 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 283 (MH⁺).

Etapa 5: Acoplamiento de Suzuki para obtener las amidas (G1)

Se disolvió la bromoamida R2 (224 mg, 0,79 mmol) en EtOH (6 mL) y tolueno (6 mL), se añadieron LiCl (99 mg, 2,37 mmol), Na₂CO₃ acuoso 1 M (1,97 mmol), ácido 3-tiofenborónico (152 mg, 1,18 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (6 mg, 0,008 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas y después durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el material crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 9:1) para obtener 120 mg (53 %) de la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,36 (bs, 2H), 6,87 (bs, 2H), 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,93 Hz, 5,00, 1H), 7,65 (dd, J=1,22 Hz, 5,00, 1H), 8,11 (dd, J=1,22 Hz, 2,93, 1H), 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,52 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos.

Ejemplo 40

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F13)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,15 (s, 3H), 6,31 (bs, 2H), 6,69 (bs, 1H), 6,92 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,05 (td, J=8,41, 2,56 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=7,68, 2,56 Hz, 1H), 7,06 (bs, 1H), 7,28 (dd, J=8,41, 7,68 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,56 Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,75 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH⁺).

Ejemplo 41

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F14)

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,11 (s, 3H), 6,32 (bs, 2H), 6,72 (bs, 1H), 6,93 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,04-7,19 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,33 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,82 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH^+).

Ejemplo 42

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F15)

Véase el Ejemplo 17.

Ejemplo 43

10 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F16)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,38 (bs, 2H), 6,82 (bs, 1H), 6,95 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,35 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,39-7,50 (m, 2H), 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H), 12,00 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH^+).

Ejemplo 44

15 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F17)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,41 (bs, 2H), 6,77 (bs, 1H), 6,94 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,93 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH^+).

Ejemplo 45

20 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F18)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,40 (bs, 2H) 6,81 (bs, 1H) 6,94 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,33 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,42 (bs, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH^+).

Ejemplo 46

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F19)

25 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,37 (bs, 2H), 6,69 (bs, 1H), 6,93 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,19 (bs, 1H), 7,33 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,90 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH^+).

Ejemplo 47

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F20)

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,38 (bs, 2H), 6,90 (bs, 1H), 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,47 (bs, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,73 (t, J=1,22 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,79 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH^+).

Ejemplo 48

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F21)

35 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,33 (bs, 2H), 6,86 (bs, 1H), 6,99 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,28 (d, J=2,07 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,74 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH^+).

Ejemplo 49

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-isobutil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F22)

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 0,90 (d, J=6,58 Hz, 6H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 6,35 (bs, 2H), 6,80 (bs, 1H), 7,01 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,17 Hz, 2H), 7,25 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,28 (bs, 1H), 7,56 (d, J=8,17 Hz, 2H), 8,19 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,56 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 336 (MH^+).

Ejemplo 50

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F23)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,38 (bs, 2H), 6,72 (bs, 1H), 6,92 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,35 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 336 (MH^+).

5 Ejemplo 51

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F24)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,11(s, 3H) 2,31(s, 3H) 6,41 (bs, 2H) 6,70 (bs, 1H) 6,83(bs, 1H) 6,98 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,1-7,18 (m, 3H) 7,34 (d, J=2,68 Hz, 1H) 8,19(d, J=5,37 Hz, 1H) 11,74 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 308 (MH^+).

Ejemplo 52

10 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F25)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,12 (s, 3H), 6,35 (bs, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,93 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,85 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 328 (MH^+).

Ejemplo 53

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F26)

15 Véase el Ejemplo 19.

Ejemplo 54

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F27)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,37 (bs, 2H) 6,80 (bs, 1H) 6,93 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,28 (t, J=9,21 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,44 (bs, 1H) 7,47 (ddd, J=8,84, 4,33, 2,80 Hz, 1H) 7,55 (dd, J=6,22, 2,68 Hz, 1H) 8,22 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,98 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH^+).

20

Ejemplo 55

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F28)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,37 (s, 3H), 6,37 (bs, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,95 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,26 (bs, 1H), 7,30 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,90 Hz, 1H), 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,78 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH^+).

25

Ejemplo 56

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F29)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,33 (s, 3H) 6,42 (bs, 2H) 6,75 (bs, 1H) 6,97 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,11 (dd, J=9,88, 8,41 Hz, 1H) 7,19-7,25 (m, 1H) 7,31 (bs, 1H) 7,30 (dd, J=6,77, 2,01 Hz, 1H) 7,32 (d, J=2,44 Hz, 1H) 8,21 (d, J=5,37 Hz, 1H) 11,85 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH^+).

30

Ejemplo 57

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F30)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,27 (d, J=1,71 Hz, 3H) 6,39 (bs, 2H) 6,74 (bs, 1H) 6,95 (d, J=5,24 Hz, 1H) 7,12 (t, J=7,56 Hz, 1 H) 7,28 (bs, 1H) 8,20 (d, J=5,37 Hz, 1H) 11,81 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH^+).

35

Ejemplo 58

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F32)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,26 (s, 3H), 6,41 (bs, 2H), 6,80 (bs, 1H), 6,95 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,32 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 346 (MH^+).

40

Ejemplo 59

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F33)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,41 (bs, 2H) 6,81 (bs, 1H) 6,94 (d, J=5,24 Hz, 1 H) 7,23-7,27 (m, 1H) 7,35 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,42 (bs, 1H) 7,43-7,47 (m, 1H) 8,23 (d, J=5,24 Hz, 1H) 12,02 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH^+).

Ejemplo 60

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F34)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,35 (bs, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,90 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H), 12,00 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 349 (MH^+).

Ejemplo 61

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F35)

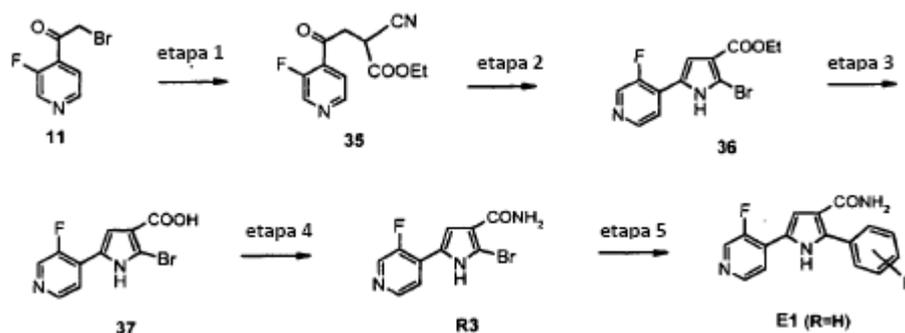
^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 3,86 (s, 3H) 6,39 (bs, 2H) 6,74 (bs, 1H) 6,95 (d, J=5,24 Hz, 1H) 6,99-7,03 (m, 1H) 7,12-7,16 (m, 1H) 7,18-7,20 (m, 1H) 7,29 (bs, 1H) 7,30 (d, J=2,44 Hz, 1H) 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H) 11,86 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 328 (MH^+).

Ejemplo 62

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[b]tiofen-5-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G15)

Ejemplo 63

Amida de ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (R3) y Amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (E1)



Etapa 1: Condensación hasta el cianoéster (35)

Se añadió cianoacetato de etilo (715 μL , 6,7 mmol) a una suspensión de sodio metal (154 mg, 6,7 mmol) en 20 mL de EtOH anhidro a 0 °C. Se agitó la solución hasta que el sodio estuvo completamente disuelto. Se evaporó el disolvente y se añadió el sólido a una solución de la bromoacetona 11 (2 g, 6,7 mmol) y DIEA (1,16 mL, 6,7 mmol) en 40 mL de THF anhidro. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se purificó el material crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 98:2) para obtener el éster etílico de ácido 2-ciano-4-(3-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butírico como un aceite.

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,22 (t, J=7,07 Hz, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,20 (q, J=7,07 Hz, 2H), 4,61 (t, J=5,37 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,64 (dd, J=1,22, 5,00 Hz, 1H), 8,82 (d, J=2,56 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 251 (MH^+).

Etapa 2: Formación del anillo pirrol (36)

Una solución del cianoéster 35 (1,0 g, 4 mmol) en Et $_2$ O anhidro (3 mL) y DCM (2 mL), se añadió a HBr al 33 % en AcOH (12 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, se filtró el precipitado, se lavó con acetona y MeOH y se neutralizó con NH_3 7 N en MeOH. Se evaporó el disolvente para dar 1,0 g (80 %) del éster etílico de ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido.

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J=7,07 Hz, 3H), 4,20 (q, J=7,07 Hz, 2H), 7,08 (d, J=3,53 Hz, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,39 (dd, J=0,85, 5,12 Hz, 1H), 8,55 (d, J=3,41 Hz, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH^+).

Etapa 3: Saponificación hasta el ácido carboxílico (37)

Se disolvió el éster 36 en 8 mL de EtOH y 8 mL de NaOH acuoso 1 M y se calentó a 100 °C, durante 6 h. Se precipitó el producto con AcOH, se filtró el sólido y se lavó con acetona para obtener 700 mg (77 %) de ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,98 (d, J=5,12 Hz, 1H), 7,81 (q, J=5,12 Hz, 1H), 8,13 (d, J=5,60 Hz, 1H), 8,25 (d, J=4,02 Hz, 1H); MS: m/z 284 [M-H].

Etapa 4: Condensación hasta la amida (R3)

- 10 Se disolvió el ácido 37 (1,68 mmol) en THF anhidro (20 mL) en presencia de DIEA (1,27 mL, 7,30 mmol). A la solución, enfriada a 0 °C, se añadieron EDCI (1,0 g, 5,5 mmol) y HOBT·NH₃ (812 mg, 5,34 mmol). Se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo la suspensión con DCM. Se purificó el crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 98:2) para dar la amida de ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido amarillo (42 % de rendimiento).

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,09 (s, 2H) 7,35 (s, 1H) 7,98 (d, J=4,83 Hz, 1H) 8,47 (d, J=4,84 Hz, 1H) 8,61 (d, J=0,91 Hz, 1H) 12,05 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 285 (MH⁺).

- 15 Etapa 5: Acoplamiento de Suzuki para obtener la amida (E1)

- 20 A una solución de la amida R3 (mg, 0,8 mmol) en tolueno desoxigenado/EtOH 1:1 (10 mL), se añadieron Na₂CO₃ acuoso 1 M desoxigenado (2,2 mL, 2,2 mmol), LiCl (2,7 mg, mmol), ácido fenilborónico (1,4 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (6 mg) y se agitó la mezcla a 100 °C hasta desaparición del material de partida. Se evaporó el disolvente y se purificó el crudo por cromatografía rápida (eluyente: DCM/MeOH 95:5). Cuando fue necesario, se disolvió el producto en EtOH, se trató con HCl 2 N en Et₂O hasta precipitación de la sal hidrocloreuro que se filtró obteniéndose la amida de ácido 5-(3-fluoro-2-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (74 % de rendimiento).

Ejemplo 64

Amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A12)

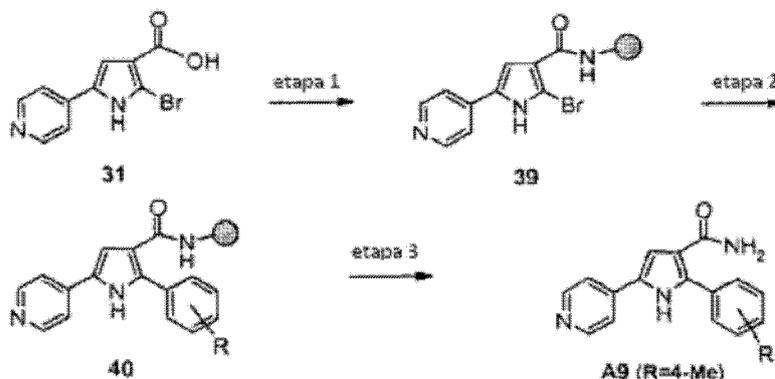


- 25 Al éster 30 (40 mg, 0,135 mmol), disuelto en EtOH desoxigenado/tolueno 1:1 (2 mL), se añadieron ácido 4-metoxi-fenilborónico (31 mg, 0,2 mmol), LiCl (17 mg, 0,4 mmol), Na₂CO₃ acuoso 1 M desoxigenado (340 μ L, 0,34 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (1 mg) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo hasta desaparición del material de partida (2,5 h). Se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo la suspensión con DCM y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y el crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) para obtener 28 mg (70 %) del éster etílico de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico 38 como un sólido.

- 30 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,20 (t, J=7,00 Hz, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,10 (q, J=7,00 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,25 (d, J=6,40 Hz, 2H), 8,70 (d, J=6,40 Hz, 2H), 12,30 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 323 (MH⁺). El éster 38 se puede transformar en la amida A12 como ya se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 65

Amida de ácido 5-piridin-4-il-2-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (A9)



5 Etapa 1: Condensación hasta la amida (39)

Se cargó el ácido 31 (500 mg, 1,87 mmol) sobre resina MBHA amida Rink (1,38 g, 0,935 mmol), carga teórica 0,68 mmol/g) agitando con DIEA (0,65 mL, 3,74 mmol), EDCI (537 mg, 2,8 mmol) y HOBT (379 mg, 2,8 mmol) en 20 mL de DMF a temperatura ambiente durante la noche. La tasa de sustitución fue del 78 % y la resina había sido previamente escindida con piperidina al 20 % en DMF.

10 Etapa 2: Acoplamiento de Suzuki para obtener las amidas (40)

La amida 39 sobre el soporte (100 mg, 0,052 mmol) se calentó a 100 °C durante la noche con ácido 4-metilfenilborónico (35 mg, 0,26 mmol), LiCl (9 mg, 0,208 mmol), Cs₂CO₃ (85 mg, 0,26 mmol) y (PhP₃)₂PdCl₂ (7,0 mg, 0,01 mmol) en 2 mL de DMF desoxigenada y 0,1 mL de agua desoxigenada.

Etapa 3: Escisión hasta las amidas (A9)

15 La amida 40 se escindió con TFA/DCM 95:5. Se concentró la solución y se purificó el crudo por HPLC preparativa para obtener la amida de ácido 5-piridin-4-il-2-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido (rendimiento: 54 %).

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,37 (s, 3H), 7,00 (bs, 2H), 7,25 (d, J=8,00 Hz, 2H), 7,34 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,00 Hz, 2H), 7,79 (d, J=6,22 Hz, 2H), 8,56 (d, J=6,22 Hz, 2H), 11,85 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 278 (MH⁺).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos.

20 Ejemplo 66

Amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A11)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,83 (s, 3H), 6,66 (bs, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 8,24 (d, J=6,82 Hz, 2H), 9,11 (d, J=6,82 Hz, 2H), 12,32 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH⁺).

Ejemplo 67

25 Amida de ácido 2-(2-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A13)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,96 (bs, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 4H), 7,79 (m, 1H), 8,07 (dd, J=1,22, 8,17 Hz, 1H), 8,55 (d, J=6,22 Hz, 2H), 12,19 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 309 (MH⁺).

Ejemplo 68

Amida de ácido 2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A14)

30 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 7,30 (bs, 2H), 7,35 (d, J=2,69 Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 8,15 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,58 (dd, J=1,58, 4,63 Hz, 2H), 8,61 (t, J=1,81 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 309 (MH⁺).

Ejemplo 69

Amida de ácido 5-piridin-4-il-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (A7)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,19 (s, 3H), 6,78 (bs, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,64 (d, J=5,90 Hz, 2H), 8,50 (d, J=5,90 Hz, 2H), 11,90 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 278 (MH^+).

5 Ejemplo 70

Amida de ácido 5-piridin-4-il-2-m-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (A8)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,20 (s, 3H), 6,90 (bs, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,70 (d, J=6,00 Hz, 2H), 8,55 (d, J=6,00 Hz, 2H), 11,88 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 278 (MH^+).

Ejemplo 71

10 Amida de ácido 2-furan-3-il-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (C2)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,17 (s, 1H), 7,30 (bs, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,03 (d, J=6,30 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (d, J=6,30 Hz, 2H), 11,88 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 254 (MH^+).

Ejemplo 72

Amida de ácido 5-piridin-4-il-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (C1)

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 7,30 (bs, 2H), 7,57 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,03 (d, J=6,50 Hz, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,66 (d, J=6,50 Hz, 2H), 12,01 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 270 (MH^+).

Ejemplo 73

Amida de ácido 2-(2,5-dimetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A19)

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 6,72 (bs, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,29 (d, J=2,81 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=1,58, 4,63 Hz, 2H), 8,48 (dd, J=1,58, 4,63 Hz, 2H), 11,86 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 292 (MH^+).

Ejemplo 74

Amida de ácido 2-(2,3-dimetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A20)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 6,65 (bs, 2H), 7,16-7,32 (m, 4H), 7,63 (d, J=5,40 Hz, 2H), 8,49 (d, J=5,40 Hz, 2H), 11,88 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 292 (MH^+).

25 Ejemplo 75

Amida de ácido 2-(3,4-dimetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A21)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,28 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,22 (d, J=2,81 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,69 (d, J=5,85 Hz, 2H), 8,51 (m, 2H), 11,72 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 292 (MH^+).

Ejemplo 76

30 Amida de ácido 2-(3-acetilamino-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A18)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,06 (s, 3H), 6,99 (bs, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,57 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,17 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (d, J=6,20 Hz, 2H), 8,66 (d, J=6,20 Hz, 2H), 10,05 (s, 1H), 12,21 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 321 (MH^+).

Ejemplo 77

35 Amida de ácido 2-(2-ciano-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A22)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,88 (bs, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,75 (t, J=7,19 Hz, 1H), 7,88 (d, J=7,08 Hz, 1H), 8,56 (d, J=4,75 Hz, 2H), 12,21 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 289 (MH^+).

Ejemplo 78

Amida de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A23)

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,99 (bs, 2H), 7,32 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,56 Hz, 1H), 7,69 (d, J=6,10 Hz, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,56 (d, J=6,10 Hz, 2H), 11,95 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 289 (MH^+).

Ejemplo 79

Amida de ácido 2-(3-acetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A16)

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,64 (s, 3H), 6,94 (bs, 2H), 7,31 (d, $J=2,68$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J=7,80$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=1,59, 4,64$ Hz, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,28 (t, $J=1,71$ Hz, 1H), 8,54 (m, 2H), 11,94 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 306 (MH^+).

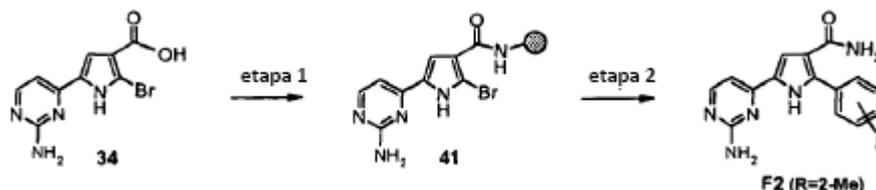
Ejemplo 80

Amida de ácido 2-(3-hidroximetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A17)

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 4,57 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,90 (bs, 2H), 7,29 (d, $J=2,68$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (d, $J=5,90$ Hz, 2H), 8,53 (d, $J=5,90$ Hz, 2H), 11,86 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH^+).

Ejemplo 81

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (F2)



Etapa 1: Condensación hasta la amida (41)

15 Se cargó el ácido 34 (20 mg, 0,07 mmol) sobre resina MBHA amida Rink (52 mg, 0,035 mmol, carga teórica 0,68 mmol/g) agitando con DIEA (24 μL , 0,14 mmol), EDCI (20 mg, 0,105 mmol) y HOBT (14 mg, 0,105 mmol) en 1,5 mL de DMF a temperatura ambiente durante la noche. La resina había sido previamente escindida con piperidina al 20 % en DMF.

Etapa 2: Acoplamiento de Suzuki y escisión hasta las amidas (F2)

20 Se calentaron a 100 °C durante la noche la amida 41 sobre el soporte (0,035 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (24 mg, 0,175 mmol), LiCl (6 mg, 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (57 mg, 0,175 mmol) y $(\text{PhP}_3)_2\text{PdCl}_2$ (5,0 mg, 0,07 mmol) en 1 mL de DMF y 50 μL de H_2O . El producto soportado sobre la resina se escindió con TFA/DCM 95:5. Se concentró la solución y se purificó el crudo por HPLC preparativa para obtener la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido.

25 El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos.

Ejemplo 82

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-etil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F3)

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 0,99 (t, $J=7,56$ Hz, 3H), 2,50 (m, 2H), 6,30 (bs, 2H), 6,67 (bs, 2H), 6,93 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 8,15 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,77 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 308 (MH^+).

Ejemplo 83

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F4)

35 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,92 (bs, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,62 (bs, 1H), 7,84 (bs, 2H), 8,28 (d, $J=6,58$ Hz, 1H), 12,41 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 298 (MH^+).

Ejemplo 84

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico (F5)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,33 (bs, 2H), 6,65 (bs, 2H), 6,96 (d, $J=5,27$ Hz, 1H), 7,40-7,60 (m, 5H), 7,98 (m, 2H), 8,17 (d, $J=5,27$ Hz, 1H), 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 330 (MH^+).

Ejemplo 85

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-naftalen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (F6)

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,37 (bs, 2H), 6,87 (bs, 1H), 7,05 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=2,32$ Hz, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=8,41, 1,71$ Hz, 1H), 7,88-7,97 (m, 3H), 8,16 (d, $J=1,22$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,80 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 330 (MH^+).

Ejemplo 86

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F7)

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,35 (bs, 2H), 6,81 (bs, 1H), 6,98-7,11 (m, 5H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,27 (d, $J=2,19$ Hz, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,67 (d, $J=8,90$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,62 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 372 (MH^+).

Ejemplo 87

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bifenil-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (F8)

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,35 (bs, 2H), 6,85 (bs, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,34 (bs, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,70 (d, $J=8,90$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,73 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 356 (MH^+).

Ejemplo 88

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bifenil-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (F9)

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,89 (bs, 2H), 7,02 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=2,44$ Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 4H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,74 (d, $J=8,41$ Hz, 2H), 7,96 (t, $J=1,70$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,78 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 356 (MH^+).

Ejemplo 89

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bifenil-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (F10)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,33 (bs, 2H), 6,90 (bs, 1H), 7,03 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=2,44$ Hz, 1H), 7,34-7,56 (m, 6H), 7,56-7,79 (m, 4H), 8,20 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,78 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 356 (MH^+).

Ejemplo 90

25 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (F11)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 3,75 (s, 3H), 6,34 (bs, 2H), 6,69 (bs, 1H), 6,88-7,04 (m, 3H), 7,08 (d, $J=6,10$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=2,56$ Hz, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 8,16 (d, $J=5,37$ Hz, 1H), 11,50 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 310 (MH^+).

Ejemplo 91

30 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1H-pirrol-3-carboxílico (F12)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,06 (s, 2H), 6,35 (bs, 2H), 6,82 (bs, 1H), 6,97 (d, $J=8,05$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,05, 1,34$ Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 3H), 8,20 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,52 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 324 (MH^+).

Ejemplo 92

35 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (G4)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,40 (bs, 2H), 6,98 (bs, 1H), 7,03 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=3,20$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,63 (d, $J=3,20$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,70 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 320 (MH^+).

Ejemplo 93

40 Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[b]tiofen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G5)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,42 (bs, 2H), 6,99 (bs, 1H), 7,08 (d, $J=5,12$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,56 (bs, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,91-8,03 (m, 2H), 8,25 (d, $J=5,12$ Hz, 1H), 11,82 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 336 (MH^+).

Ejemplo 94

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzo[b]tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G6)

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,35 (bs, 2H), 6,76 (bs, 1H), 6,99 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,91 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 336 (MH^+).

Ejemplo 95

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzofuran-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G9)

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,53 (bs, 2H), 7,07 (bs, 1H), 7,11 (d, J=5,12 Hz, 1H), 7,27 (td, J= 7,56, 0,98 Hz, 1H), 7,34 (td, J=7,56, 0,98 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,61 (dd, J=7,56, 0,98 Hz, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,70 (dd, J=7,56, 0,98 Hz, 1H), 7,87 (d, J=0,98 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,12 Hz, 1H), 11,61 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 320 (MH^+).

Ejemplo 96

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-dibenzofuran-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G10)

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,52 (bs, 2H), 6,82 (bs, 1H), 7,03 (d, J=5,38 Hz, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,38-7,56 (m, 3H), 7,64-7,73 (m, 2H), 8,16 (dd, J=7,68, 1,22 Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,68 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,38 Hz, 1H), 12,00 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 370 (MH^+).

Ejemplo 97

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-piridin-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G11)

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,63 (bs, 2H), 7,23 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,15 (bs, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,24 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,60-8,66 (m, 1H), 8,77-8,86 (m, 1H), 11,37 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 281 (MH^+).

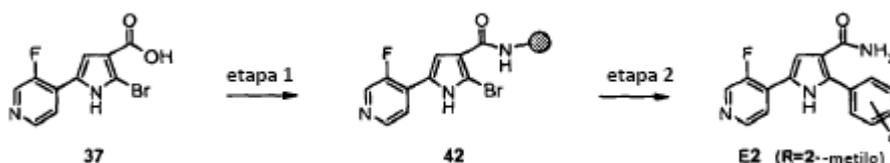
Ejemplo 98

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (G12)

25 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,62 (bs, 2H), 7,03 (d, J=5,12 Hz, 1H), 7,16 (bs, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,25 (d, J=5,12 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,43 (d, J=8,17 Hz, 1H), 8,62-8,67 (m, 1H), 11,29 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 281 (MH^+).

Ejemplo 99

Amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico (E2)



Etapa 1: Condensación hasta la amida (42)

30 Se cargó el ácido 37 (50 mg, 0,175 mmol) sobre resina MBHA amida Rink (128 mg, 0,087 mmol, carga teórica 0,68 mmol/g) utilizando DIEA (61 μL , 0,35 mmol), EDCI (50 mg, 0,26 mmol) y HOBT (35 mg, 0,26 mmol) en 2,5 mL de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La resina había sido previamente escindida con piperidina al 20 % en DMF.

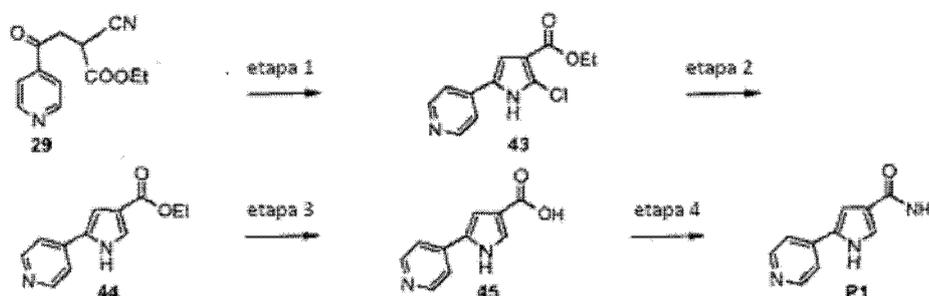
Etapa 2: Acoplamiento de Suzuki y escisión hasta las amidas (E2)

35 Se calentaron a 100 °C durante la noche la amida 42 sobre soporte (0,087 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (2 mg, 60 mmol), LiCl (0,44 mg, 0,35 mmol), Cs_2CO_3 (142 mg, 0,435 mmol) y $(\text{PhP}_3)_2\text{PdCl}_2$ (12 mg, 0,0175 mmol) en 1,5 mL de DMF y 75 μL de H_2O . El producto soportado sobre la resina se escindió con TFA/DCM 95:5. Se concentró la solución y se purificó el material crudo por HPLC preparativa para obtener la amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco.

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,16 (s, 3H), 6,86 (bs, 2H), 7,23 (bs, 1H), 7,18-7,38 (m, 4H), 7,91-7,98 (m, 1H), 8,39 (d, J=5,12 Hz, 1H), 8,56 (d, J=3,41 Hz, 1H), 11,95 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 296 (MH^+).

Ejemplo 100

Amida de ácido 5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (P1)



Etapa 1: Formación del anillo pirrol (43)

- 5 A una solución del cianoéster 29 (550 mg, 2,37 mmol) en Et₂O (1 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (6 mL, 23,7 mmol). Se dejó la mezcla de reacción durante 10 min a 0 °C y después se continuó agitando a temperatura ambiente durante 6 h. Se filtró el sólido y se lavó con Et₂O para dar 500 mg (84 %) del éster etílico de ácido 2-cloro-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.
- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3H), 4,27 (q, J=7,07 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,61 Hz, 2H), 8,78 (m, 2H); ESI (+) MS: m/z 251 (MH⁺).

Etapa 2: Deshalogenación al éster (44)

- 15 Se agitó una mezcla del éster 43 (630 mg, 2,2 mmol) en 30 mL de MeOH, HCOONH₄ (1,26 g, 19,8 mmol) y Pd al 10 %/C (630 mg) a temperatura ambiente bajo argón hasta desaparición del material de partida. Se separó el catalizador por filtración a través de celita y se concentró el filtrado. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo la suspensión con EtOAc obteniéndose 300 mg (63 %) del éster etílico de ácido 5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido.
- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3H), 4,24 (q, J=7,07 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,68 (dd, J=1,50, 4,60 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,68 (dd, J=1,50, 4,60 Hz, 2H), 8,52 (dd, J=1,50, 4,60 Hz, 2H), 12,27 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 217 (MH⁺).

Etapa 3: Saponificación hasta el ácido (45)

- 25 Se calentó el éster 44 (200 mg, 0,92 mol) en NaOH acuoso 4 M (4,6 mL) y EtOH (4 mL) a 100 °C durante 1 h. Se enfrió a 0 °C la mezcla de reacción y se precipitó el producto añadiendo HCl concentrado. Se filtró el sólido para obtener 160 mg (78 %) de ácido 5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco.
- MS: m/z 187 [M-H].

Etapa 4: Condensación hasta la amida (P1)

- 30 A una solución del ácido 45 (137 mg, 0,61 mmol) en DIEA (213 μL, 1,22 mmol) y THF anhidro (8 mL), enfriada a 0°C, se añadieron EDCI (175 mg, 0,09 mmol) y HOBT·NH₃ (137 mg, 0,9 mmol) y se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la solución, se añadió agua y se extrajo el producto con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró para dar un sólido que se trituró con Et₂O para obtener 50 mg (44 %) de amida de ácido 5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico.
- 35 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 6,98 (bs, 2H) 7,61 (bs, 1H) 7,79-7,82 (m, 1H) 8,06 (d, J=6,58 Hz, 2H) 8,71 (d, J=6,83 Hz, 2H) 12,57 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 188 (MH⁺).

Ejemplo 101

Amida de ácido 1-etil-2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (D1)

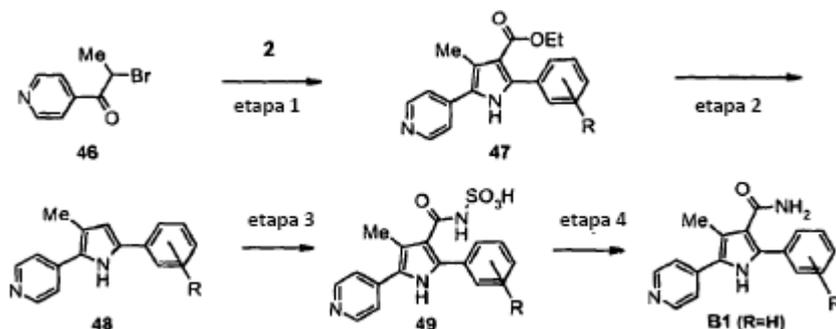


A una solución de la amida A1 (R=H, 31 mg, 0,118 mmol) en DMF (0,5 mL), se añadieron Cs₂CO₃ (100 mg, 0,235 mmol) y EtI (19 μ L, 0,235 mmol). Se trató la mezcla con microondas a 60 °C durante 15 min (técnica "cooling while heating") y después se separó el disolvente. Se añadieron al residuo EtOAc y agua, se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5), obteniéndose el compuesto del título. Se suspendió éste en MeOH y se acidificó a pH 1 con HCl 1,25 M en MeOH. Después de separación del disolvente se trató el residuo con Et₂O, el sólido resultante se filtró, se lavó con Et₂O y se secó, obteniéndose la sal hidrocloreto de la amida de ácido 1-etil-2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (9 mg, 26 % de rendimiento).

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 0,88 (t, J=7,13 Hz, 3H) 4,02 (q, J=7,11 Hz, 2H) 6,86 (s, 2H) 7,29 (s, 1H) 7,39-7,58 (m, 5H) 7,95 (d, J=6,58 Hz, 2H) 8,80 (d, J=6,71 Hz, 2H); ESI (+) MS: m/z 292 (MH⁺).

Ejemplo 102

Amida de ácido 4-metil-2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (B1)



- 15 Etapa 1: Formación del anillo pirrol (47)

Se añadió hidrobromuro de 2-bromo-1-piridin-4-il-propan-1-ona 46 (0,6 g, 2 mmol) a una mezcla del éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico 2 (R=H, 0,3 g, 1,56 mmol) en 300 mL de THF seco y NaH (0,18 g) a 0 °C. Se dejó la solución a 0 °C durante 1 h y después se agitó a 50 °C durante 4 h. Se separó el disolvente y se disolvió el residuo en 20 mL de EtOH, se añadió acetato de amonio (0,7 g, 9,3 mmol) y se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo la suspensión con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 95:5) obteniéndose 170 mg (36 %) del éster etílico de ácido 4-metil-2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido.

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 300 MHz) δ ppm 1,08 (t, J=7,03 Hz, 3H) 2,41 (s, 3H) 4,08 (q, J=7,03 Hz, 2H) 7,21-7,71 (m, 7H) 8,58 (dd, J=4,69, 1,76 Hz, 2H) 11,77 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 307 (MH⁺).

Etapa 2: Descarboxilación a pirrol (48)

El éster 47 (0,17 g, 0,56 mmol), disuelto en 1,5 mL de EtOH y 2,2 mL de NaOH acuoso 4 M, se calentó a 100 °C hasta que la descarboxilación fue completa (5 h). Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo la suspensión con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 4-(3-metil-5-fenil-1H-pirrol-2-il)-piridina como un sólido blanco (92 mg, 70 %).

- 30 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,30 (s, 3H) 6,52-6,54 (m, 1H) 7,18-7,26 (m, 1H) 7,35-7,43 (m, 2H) 7,58 (dd, J=4,69, 1,76 Hz, 2H) 7,73-7,79 (m, 2H) 8,53 (dd, J=4,69, 1,47 Hz, 2H) 11,21 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 235 (MH⁺).

Etapa 3: Formación de ácido sulfámico (49)

Al pirrol 48 (90 mg, 0,39 mmol), disuelto en CH₃CN (3 mL), se añadió ClSO₂NCO y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Se añadió agua y se ajustó el pH a 8 con KOH acuoso al 10 %. Después de extracción con EtOAc (2x) y concentración a presión reducida de la solución acuosa, se filtró el precipitado, se lavó con un poco de agua y se secó. Se obtuvo el ácido (4-metil-2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carbonil)-sulfámico como un sólido blanco (90 % de rendimiento).

- 35 ¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,27 (s, 3H) 7,22-7,34 (m, 1H) 7,34-7,45 (m, 2H) 7,55 (dd, J=4,76, 1,59 Hz, 2H) 7,62-7,66 (m, 2H) 8,54 (dd, J=4,63, 1,46 Hz, 2H) 9,28 (s, 1H) 11,29 (s, 1H); MS: m/z 356 [M-H].

Etapa 4: Formación de amidas (B1)

El ácido 49 se hidrolizó por disolución en HCl concentrado a temperatura ambiente. La solución acuosa ácida se alcalinizó con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (3x). Se purificó el producto crudo por cromatografía rápida

(DCM/MeOH 95:5, después 93:7) obteniéndose la amida de ácido 4-metil-2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico con un 85 % de rendimiento.

^1H NMR (DMSO- d_6 / 500 MHz) δ ppm 2,41 (s, 3H) 7,39 (t, J=7,48 Hz, 1H) 7,47 (t, J=7,48 Hz, 2H) 7,71 (d, J=7,32 Hz, 2H) 8,16 (d, J=7,02 Hz, 2H) 8,73 (d, J=7,02 Hz, 2H); ESI (+) MS: m/z 278 (MH^+).

5 Ejemplo 103

Éster etílico de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (51)



Una mezcla del éster 50 (30 mg, 0,08 mmol, obtenido como se describe en el Ejemplo 1), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 0,0045 mmol), (2-bifenilil)diciclohexilfosfina (3 mg, 0,008 mmol), $^t\text{BuONa}$ (16 mg, 0,17 mmol), 1-metilpiperazina (60 L, 0,54 mmol), en tolueno (1 mL) y DMF anhidra (0,2 mL) se sometió a la acción de microondas a 130 °C durante 20 min. Después de filtración sobre celita y tratamiento acuoso (EtOAc/agua) se obtuvo el éster etílico de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico crudo.

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,25 (t, J=7,07 Hz, 3H), 2,86 (bs, 3H), 3,11-3,54 (m, 8H), 4,20 (q, J=7,07 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,34-8,41 (m, 2H), 8,75 (d, J=6,46 Hz, 2H), 12,49 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 391 (MH^+).

Empleando el procedimiento anterior y partiendo de los correspondientes derivados de bromofenil éster, obtenidos como se describe en el Ejemplo 1, se han preparado los siguientes compuestos:

Éster etílico de ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (52)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 1,19 (t, J=7,07 Hz, 3H) 3,14-3,20 (m, 4H) 3,73-3,79 (m, 4H) 4,13 (q, J=7,07 Hz, 2H) 7,01 (dd, J=8,17, 2,19 Hz, 1H) 7,08 (d, J=7,68 Hz, 1H) 7,18 (t, J=1,70 Hz, 1H) 7,26 (d, J=2,80 Hz, 1H) 7,31 (t, J=7,93 Hz, 1H) 7,77 (dd, J=4,69, 1,52 Hz, 2H) 8,51 (d, J=5,85 Hz, 2H) 12,03 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 306 (MH^+).

Éster etílico de ácido 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (53)

ESI (+) MS: m/z 306 (MH^+).

Utilizando el procedimiento ya descrito en el Ejemplo 1 se hidrolizaron respectivamente los ésteres anteriores hasta los siguientes ácidos:

Ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (54)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,83 (bs, 3H), 3,09-3,53 (m, 8H), 7,10 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,05-8,21 (m, 2H), 8,58-8,69 (m, 2H), 12,23 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 [M-H].

Ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (55)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 3,13-3,17 (m, 4H) 3,73-3,78 (m, 4H) 6,90 (dt, J=7,19, 2,13 Hz, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,43 (s, 1H) 7,71 (dd, J=4,76, 1,59 Hz, 2H) 8,46 (d, J=6,22 Hz, 2H) 11,52 (bs, 1H); MS: m/z 348 [M-H].

Ácido 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (56)

MS: m/z 348 [M-H].

Mediante el método de amidación estándar ya descrito en el Ejemplo 1, se transformaron los ácidos anteriores respectivamente en las siguientes amidas:

Ejemplo 104

Amida de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A24)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 2,82 (bs, 3H), 3,15-3,52 (m, 8H), 7,08 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,97-8,11 (m, 2H), 8,56-8,72 (m, 2H), 12,04 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 362 (MH^+).

Ejemplo 105

Hidrocloruro de amida de ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A25)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,14-3,21 (m, 4H) 3,74-3,79 (m, 4H) 7,04 (dd, J=8,23, 2,13 Hz, 1H) 7,15 (d, J=7,68 Hz, 1H) 7,31 (s, 1H) 7,33 (t, J=7,93 Hz, 1H) 7,71 (d, J=2,56 Hz, 1H) 8,23 (d, J=6,71 Hz, 2H) 8,73 (d, J=6,95 Hz, 2H) 12,34 (bs, 1H) 15,08 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 349 (MH⁺).

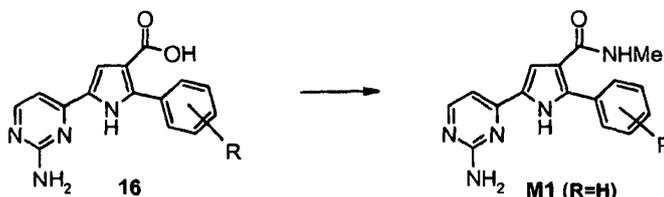
Ejemplo 106

Amida de ácido 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico (A26)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 3,15-3,20 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 4H), 6,82 (bs, 1H), 6,99 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,08 (bs, 1H), 7,23 (d, J=2,68 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,68 (d, J=6,35 Hz, 2H), 8,49 (d, J=6,35 Hz, 2H), 11,63 (bs, 1 H); ESI (+) MS: m/z 349 (MH⁺).

Ejemplo 107

Metilamida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (M1)



A una solución del ácido 16 (R=H, 20 mg, 0,07 mmol) en DMF anhidra, se añadió CDI (25 mg, 2 equivalentes) y se agitó la mezcla a 45 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se trató la solución con 0,5 mL de MeNH₂ al 33 % en EtOH. Se agitó la mezcla durante la noche, se filtró y el filtrado se vertió sobre agua. Después de extracción con EtOAc (2x) se concentró la capa orgánica, se disolvió en EtOH y se trató con exceso de HCl 1,25 M en MeOH. Se añadió Et₂O y el sólido cristalino amarillo se filtró, se lavó con Et₂O y se recogió. Se obtuvieron 8 mg (37 % de rendimiento) de metilamida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico.

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,70 (d, J=4,63 Hz, 3H) 7,36 (d, J=6,58 Hz, 1H) 7,39-7,49 (m, 3H) 7,53 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,64-7,70 (m, 2H) 7,84 (bs, 3H) 8,02 (bq, J=4,51 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=6,46 Hz, 1H) 12,20 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 294 (MH⁺).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos:

Ejemplo 108

Isopropilamida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (M2)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 1,09 (t, J=6,58 Hz, 6H), 3,93-4,06 (m, 1H), 6,36 (bs, 2H), 7,04 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 3H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,61 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 322 (MH⁺).

Ejemplo 109

Bencilamida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (M3)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 4,37 (d, J=6,10 Hz, 2H), 6,37 (bs, 2H), 7,05 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,18-7,44 (m, 9H), 7,64 (d, J=8,30 Hz, 2H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1 H), 8,48 (t, J=6,10 Hz, 1H), 11,70 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 370 (MH⁺).

Ejemplo 110

Ciclohexilmetil-amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (M4)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 0,79-0,94 (m, 2H), 1,06-1,27(m, 4H), 1,40-4,52 (m, 1H), 1,57-1,74 (m, 4H), 2,99 (t, J=6,46 Hz, 2H), 6,36 (bs, 2H), 7,04 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,29-7,46 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,15 Hz, 2H), 7,82 (t, J=5,85 Hz, 1H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,63 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 376 (MH⁺).

Ejemplo 111

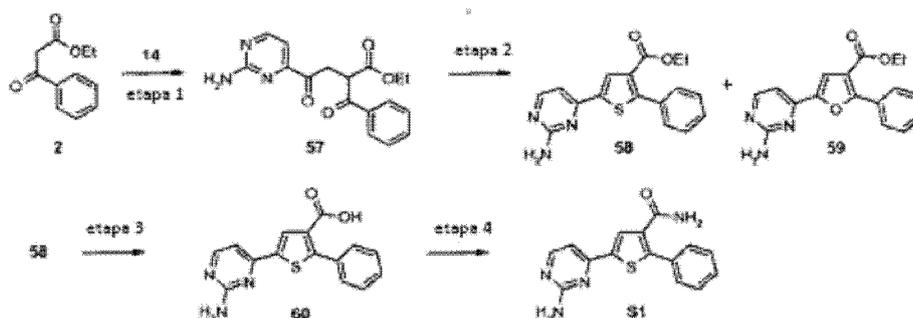
Fenetil-amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (M5)

¹H NMR (DMSO-d₆/ 400 MHz) δ ppm 2,80 (t, J=7,35 Hz, 2H), 3,42 (q, J=7,35 Hz, 2H), 6,37 (bs, 2H), 7,03 (d, J=5,24 Hz, 1H), 7,18-7,42 (m, 9H), 7,60 (d, J=8,30 Hz, 2H), 7,98 (t, J=7,35 Hz, 1H), 8,21 (d, J=5,24 Hz, 1H), 11,65 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 384 (MH⁺).

5

Ejemplo 112

Síntesis de la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-tiofeno-3-carboxílico (S1)



Etapa 1: Alquilación del cetoéster (57)

- 10 A una solución en agitación del éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico 2 (2 g, 10 mmol) y NaH (1 g, 2,5 equivalentes, 25 mmol) en THF seco (200 mL) a 0 °C, se añadió la 1-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona 14 (3,56 g, 1,2 equivalentes, 12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min, después se añadió más compuesto 14 (0,5 equivalentes, 1,48 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de separación del disolvente, se diluyó el residuo en DCM y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el éster etílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-benzoil-4-oxo-butírico (3,27 g, 97 %). ESI (+) MS: m/z 328 (MH⁺).
- 15

Etapa 2: Formación del anillo (58 + 59)

- Se mantuvo a reflujo bajo N₂ durante 4 h una mezcla del éster 57 (3,27 g, 10 mmol) y reactivo de Lawesson (2,43 g, 0,66 equivalentes, 6 mmol) en tolueno (100 mL). Después de separación del disolvente, se recogió el residuo en DCM, se filtró y se eluyó a través del sistema Horizon (hexano/EtOAc 9:1, después DCM/MeOH 98:2). Se pasó entonces de nuevo la mezcla de derivados de tiofeno y furano a través del sistema Horizon (DCM/MeOH 99:1) para dar una primera fracción del derivado de tiofeno 58 (250 mg) y una segunda fracción del derivado de furano 59 (236 mg) como sólidos amarillos.
- 20

- Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-tiofeno-3-carboxílico (58) ¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm: 1,14 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,73 (m, 2H), 7,20(d, 1H), 7,53 (m, 5H), 8,18 (s, 1H), 8,30 (d, 1H); ESI (+) MS: m/z 326 (MH⁺). Éster etílico de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-furano-3-carboxílico (59) ¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm: 1,29 (t, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 8,03 (m, 2H), 8,34 (d, 1H); ESI (+) MS: m/z 310 (MH⁺).
- 25

Etapa 3: Saponificación hasta el ácido carboxílico (60)

- 30 A una solución del éster 58 (220 mg, 0,68 mmol) en H₂O/EtOH 1:1 (9 mL), se añadió NaOH acuoso 4 M (10 equivalentes) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se acidificó la solución con HCl 2 M obteniéndose el ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-tiofeno-3-carboxílico como un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida (185 mg, 90 %).

- ¹H NMR (DMSO-d₆ / 400 MHz) δ ppm 7,28 (d, 1H), 7,43-7,58 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (d, 1H); ESI (+) MS: m/z 296 [M-H].
- 35

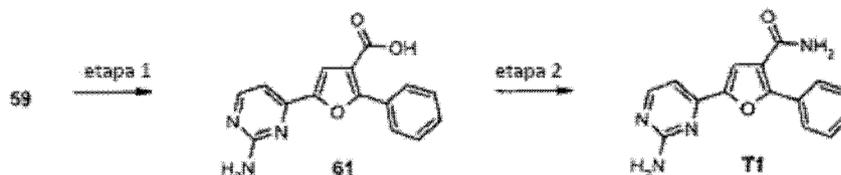
Etapa 4: Condensación hasta la amida (S1)

- A una mezcla del ácido 60 (185 mg, 0,62 mmol) y DIEA (218 μL, 1,26 mmol, 2 equivalentes) en THF seco (4 mL), se añadieron EDCI (141,7 mg, 0,93 mmol) y HOBT.NH₃ (141,5 mg, 0,93 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda la noche. Después de evaporación del disolvente se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. Se secaron las capas orgánicas (Na₂SO₄), se concentraron y el sólido obtenido se purificó por precipitación con DCM/hexano para dar la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-tiofeno-3-carboxílico como un sólido amarillo (87 mg, 48 %).
- 40

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm: 6,69 (bs, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 5H), 7,56 (d, 2H), 7,71 (bs, 1H), 8,29 (d, 1H); ESI (+) MS: m/z 297 (MH^+).

Ejemplo 113

Síntesis de la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-furano-3-carboxílico (T1)



5

Etapa 1: Saponificación hasta el ácido carboxílico (61)

A una solución del éster 59 (221 mg, 0,71 mmol) en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 1:1 (9 mL), se añadió NaOH acuoso 4 M (10 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se acidificó la solución con HCl 2 M obteniéndose el ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-furano-3-carboxílico como un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida (cuantitativo).

10

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,75 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 8,0 (d, 2H), 8,33 (d, 1H); ESI (+) MS: m/z 280 [M-H].

Etapa 2: Condensación hasta la amida (T1)

A una mezcla del ácido 61 (172 mg, 0,61 mmol) y DIEA (213 μL , 1,22 mmol) en THF seco (4 mL), se añadieron EDCI (139,6 mg, 0,92 mmol) y HOBT. NH_3 (140 mg, 0,92 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda la noche. Después de evaporación del disolvente se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró para dar la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-furano-3-carboxílico como un sólido amarillo (80 mg, 48 %).

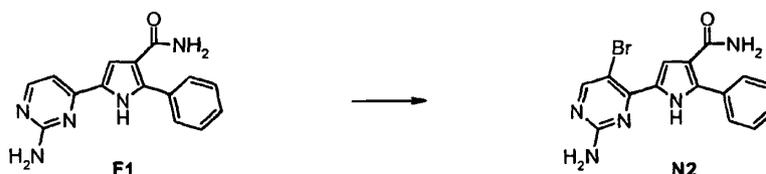
15

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm: 6,69 (bs, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,92 (bs, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,33 (d, 1H); ESI (+) MS: m/z 281 (MH^+).

20

Ejemplo 114

Amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N2)



A la amida F1 (280 mg, 1 mmol) en DMF (2 mL), se añadió NBS (180 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua en agitación, se filtró el precipitado, se lavó minuciosamente y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (270 mg, 75 %).

25

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,65 (s, 2H) 6,89 (s, 1H) 7,23-7,46 (m, 4H) 7,64-7,68 (m, 2H) 7,64 (d, J=2,68 Hz, 1H) 7,64 (d, J=2,68 Hz, 1H) 8,35 (s, 1H) 11,27 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 358 (MH^+).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar, a partir de F4, el siguiente compuesto:

30

Ejemplo 115

Amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (N8)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,60 (bs, 2H), 6,80 (bs, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 11,55 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 377 (MH^+).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar, a partir de F1 el siguiente compuesto, utilizando N-cloro-succinimida como el agente halogenante, en DMF a 100°C durante 20 h (72 % de rendimiento).

35

Ejemplo 116

Amida de ácido 5-(2-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N1)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,62 (s, 2H) 6,88 (s, 1H) 7,31-7,46 (m, 4H) 7,58 (d, $J=2,68$ Hz, 1H) 7,58 (d, $J=2,68$ Hz, 1H) 7,64-7,69 (m, 2H) 8,27 (s, 1H) 11,27 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH^+).

5 El procedimiento anterior se empleó para sintetizar, a partir de F4, el siguiente compuesto:

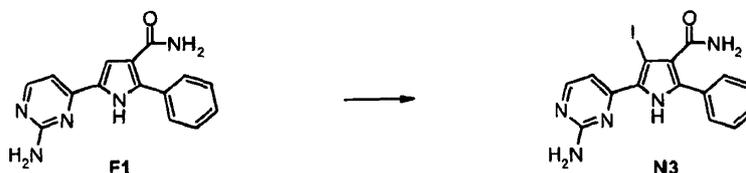
Ejemplo 117

Amida de ácido 5-(2-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (N7)

^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,58 (bs, 2H), 6,81 (bs, 1H), 7,19-7,31 (m, 2H), 7,36-7,59 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 11,60 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH^+).

10 Ejemplo 118

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N3)

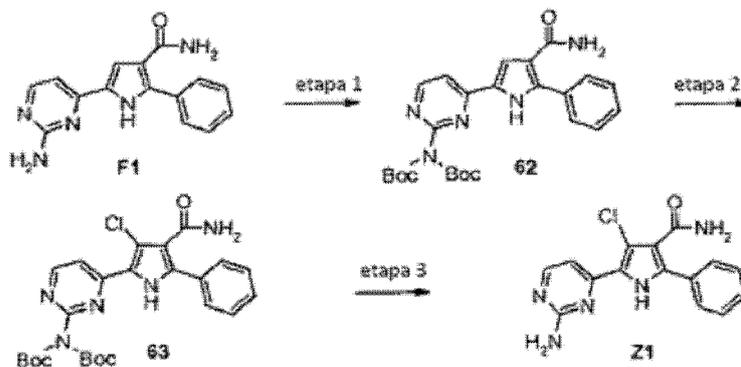


A la amida F1 (140 mg, 0.5 mmol) en DMF (1 mL), se añadió NIS (110 mg, 0.5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua en agitación, se filtró el precipitado, se lavó minuciosamente y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido verdoso (145 mg, 72 %).

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm: 6,57 (s, 2H) 7,31-7,37 (m, 2H) 7,39 (s, 1H) 7,40-7,47 (m, 2H) 7,56 (s, 1H) 7,62-7,68 (m, 2H) 8,31 (d, $J=5,37$ Hz, 1H) 11,74 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 406 (MH^+).

Ejemplo 119

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-cloro-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (Z1)



20

Etapas 1: Protección de la aminopirimidina (62)

Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas una solución de la amida F1 (850 mg, 3 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,7 g, 8 mmol) y DMAP (50 mg) en THF (20 mL) y DMF (1 mL). Se vertió la mezcla sobre agua y se filtró el precipitado. Se disolvió éste en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo, compuesto por una mezcla de derivados mono-, di- y tri-Boc, se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/n-hexano 9:1) obteniéndose el derivado di-Boc 62 (14%). ESI (+) MS: m/z 480 (MH^+).

25

Etapas 2: Cloración del anillo pirrol (63)

Se agitó a 100 °C durante 2 horas una solución de la amida 62 (165 mg, 0,34 mmol) y N-clorosuccinimida (46 mg, 0,34 mmol) en DMF (1 mL). Después de enfriar, se vertió la mezcla sobre agua en agitación, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (EtOAc/n-hexano 5:1) obteniéndose el compuesto 63 (80 mg, 45 %). ESI (+) MS: m/z 514 (MH^+).

30

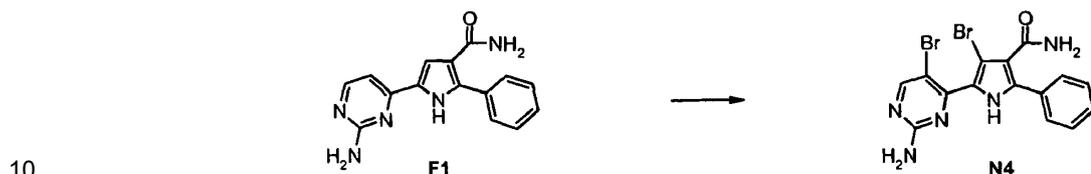
Etapa 3: Desprotección de la aminopirimidina (Z1)

5 A una solución del compuesto 63 (80 mg, 0,156 mmol) en MeOH (1 mL), se añadió HCl 4 N en dioxano (3 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas y después a 50 °C durante 1 hora. Después de concentración se añadió éter dietílico con agitación y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 82 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,47 (bs, 2H), 7,15 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J=8,50$ Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,60 (bs, 1H), 7,64 (d, $J=8,54$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,64 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH^+).

Ejemplo 120

Amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-4-bromo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N4)



A la amida F1 (140 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,5 mL), se añadió NBS (180 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua en agitación, se filtró el precipitado, se lavó minuciosamente y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido anaranjado (195 mg, 90 %).

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,96 (s, 2H) 7,28-7,34 (m, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,38-7,45 (m, 2H) 7,48 (s, 1H) 7,56-7,63 (m, 2H) 8,46 (s, 1H) 12,01 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 438 (MH^+).

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar, a partir de F1, el siguiente compuesto, utilizando N-yodo-succinimida como agente halogenante.

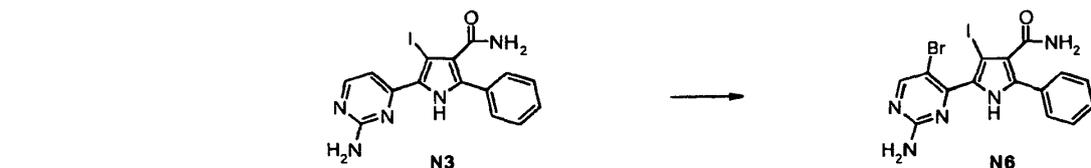
Ejemplo 121

Amida de ácido 5-(2-amino-5-yodo-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N5)

20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 6,91 (bs, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,35 (bs, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,59 (d, $J=8,30$ Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 11,96 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 532 (MH^+).

Ejemplo 122

Amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N6)

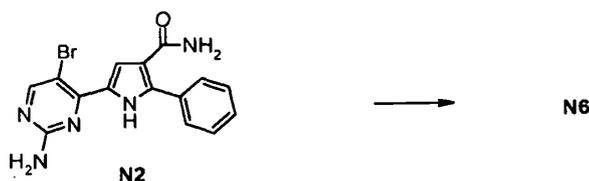


A la amida N3 (120 mg, 0,3 mmol) en DMF (1,5 mL), se añadió NBS (60 mg, 0,34 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua en agitación, se filtró el precipitado, se lavó minuciosamente y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido anaranjado (83 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm: 6,95 (s, 2H) 7,24-7,34 (m, 2H) 7,36-7,46 (m, 3H) 7,55-7,61 (m, 2H) 8,45 (s, 1H) 12,01 (s, 1H); ESI (+) MS: m/z 485 (MH^+).

30 Ejemplo 123

Amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (N6)

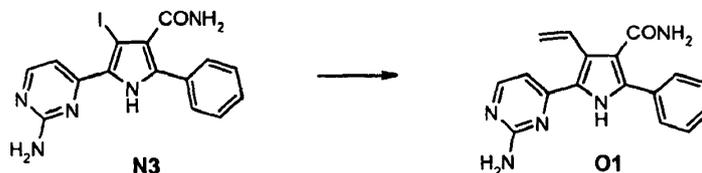


A la amida N2 (243 mg, 0,68 mmol) en DMF (1,5 mL), se añadió NIS (160 mg, 0,71 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 4 h, y después durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua en

agitación, se filtró el precipitado, se lavó minuciosamente y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido anaranjado (270 mg, 82 %).

Ejemplo 124

Amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-4-vinil-1H-pirrol-3-carboxílico (O1)

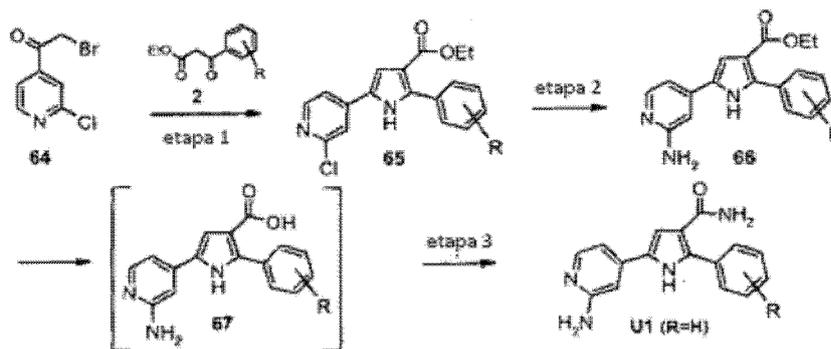


5 A una solución de N3 en agitación (50 mg, 0,125 mmol) en dioxano (5 mL) y DMF (0,5 mL), se añadieron 2,6-dimetil-4-terc-butil-fenol (5 mg), tetrakis paladio (5 mg) y tributilvinil-estannano (145 μ L). Se calentó la mezcla a 110 °C durante 8 horas, se enfrió y se concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía rápida (DCM/MeOH 20:1) obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (24 % de rendimiento).

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm: 5,15 (dd, $J=11,58, 2,07$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J=11,58, 1,95$ Hz, 1H), 6,49 (bs, 2H), 6,97 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,40-7,57 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 3H), 8,23 (d, $J=5,24$ Hz, 1H), 11,40 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 306 (MH^+).

Ejemplo 125

Amida de ácido 5-(2-amino-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (U1)



15 Etapa 1: Formación del anillo pirrol (65)
 A una solución del cetoéster 2 (350 mg, 2 mmol) en THF (45 mL) a 0 °C, se añadió NaH (180 mg, 4,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 min a 0 °C. Se añadió el hidrocloreuro de bromoacetona 64 (635 mg, 2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 horas, después a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separación del disolvente, se añadieron etanol absoluto (25 mL) y acetato de amonio (500 mg, 6.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se separó el disolvente y se recogió el residuo con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica y se cargó para cromatografía rápida (eluyente: DCM/MeOH 95:5). Se obtuvo el éster etílico de ácido 5-(2-cloro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (340 mg, 50 %).

25 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm: 1,19 (t, $J=7,07$ Hz, 3H), 4,14 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,80 (d, $J=5,37$, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,33 (d, $J=5,37$ Hz, 1H), 12,37 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 327 (MH^+).

Etapa 2: Aminación del anillo de piridina (66)

30 Se agitó a 140 °C en una cavidad de microondas durante 20 minutos una mezcla del éster 65 (120 mg, 0,37 mmol), t-butil-carbamato (215 mg, 1,84 mmol), Xantphos (16 mg, 0,028 mmol), diacetato de paladio (4,1 mg, 0,0183 mmol) y carbonato de cesio (240 mg, 0,73 mmol) en dioxano (3 mL). Se recogió el material crudo con metanol, se filtró a través de celita, se trató con acetato de etilo y agua, se secó y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (eluyente: DCM/EtOAc 95:5). Se obtuvo el éster etílico de ácido 5-(2-amino-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (45 mg, 40 %). ESI (+) MS: m/z 308 (MH^+).

Etapa 3: Condensación hasta las amidas (U1)

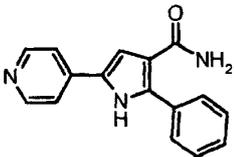
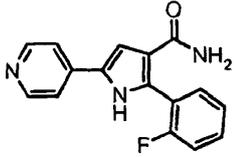
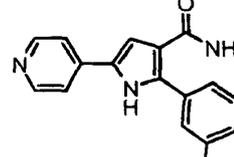
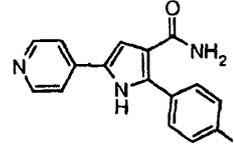
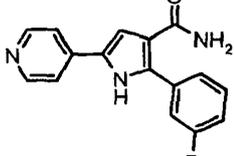
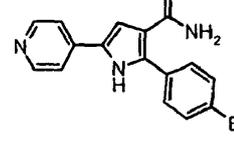
35 Una solución del éster 66 (42 mg, 0,15 mmol) en etanol (0,5 mL) y NaOH 4 N (0,5 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se acidificó la mezcla con ácido acético y se destiló a presión reducida. El residuo, el ácido 67 crudo, se disolvió en DMF (2 mL) y se trató con HOBt.NH₃ (42 mg, 0,27 mmol), EDCI (52 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,12 mL)

durante 3 días a temperatura ambiente (dos adiciones más de la misma cantidad de reactivos después de uno y dos días). Después de concentración y tratamiento acuoso con acetato de etilo, se purificó el residuo por cromatografía rápida de fase inversa en un sistema Waters FractionLynx (véase Métodos generales). Se obtuvo el compuesto del título (33 mg, 80 %).

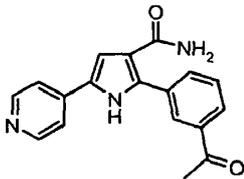
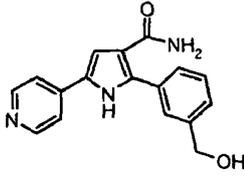
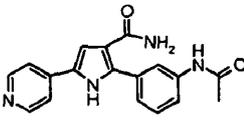
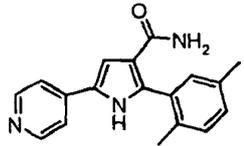
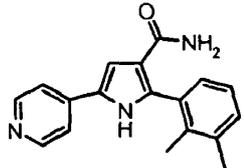
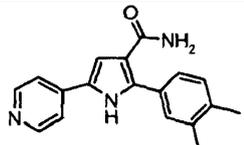
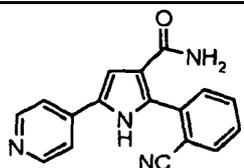
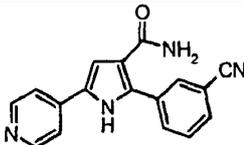
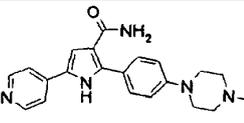
- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6 / 400 MHz) δ ppm 5,81 (bs, 2H) 6,74 (s, 1H), 6,81 (bs, 1H), 6,88 (d, J=5,78 Hz, 1H), 7,02 (d, J=2,68 Hz, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,31-7,46 (m, 3H), 7,65 (d, J=8,17 Hz, 2H), 7,90 (d, J=5,78 Hz, 1H), 11,64 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 308 (MH $^+$).

- 10 Los compuestos seleccionados de la fórmula (I), preparados por los métodos descritos en los ejemplos, se listan en la Tabla X. La tabla muestra los datos de caracterización (HRMS calculado y encontrado) y las estructuras, en las que no se muestran los átomos de hidrógeno sobre los carbonos.

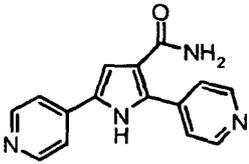
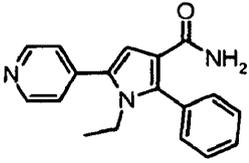
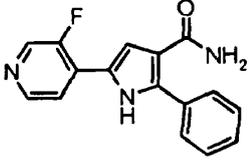
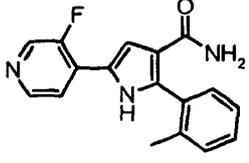
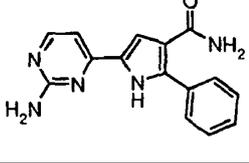
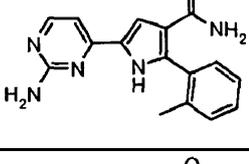
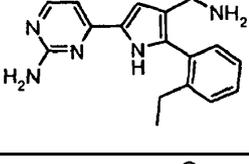
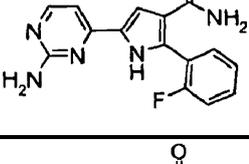
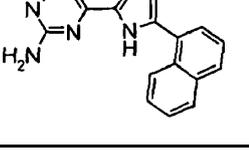
Tabla X. Estructuras y datos de los compuestos seleccionados de la fórmula I

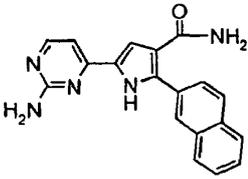
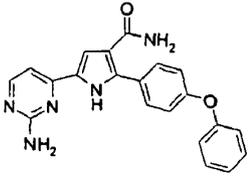
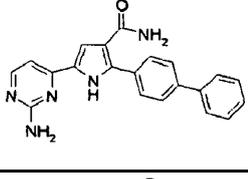
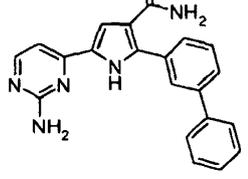
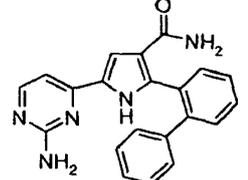
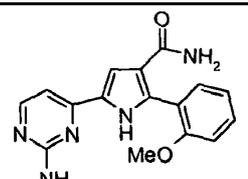
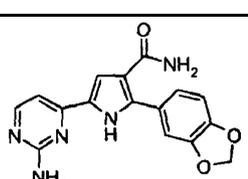
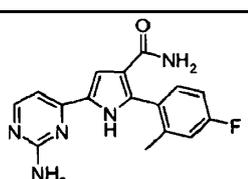
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
A1		264,1131	264,1127
A2		282,1037	282,1045
A3		282,1037	282,1046
A4		282,1037	282,1049
A5		342,0236	342,0233
A6		342,0236	342,0240

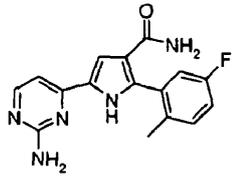
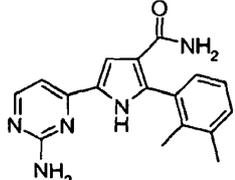
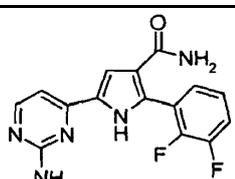
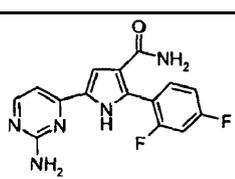
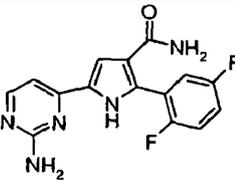
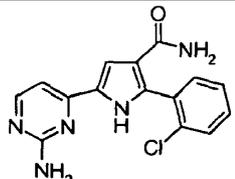
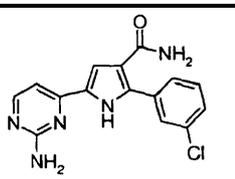
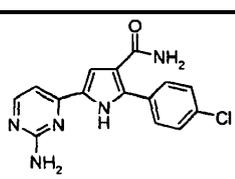
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
A7		278,1288	278,1276
A8		278,1288	278,1300
A9		278,1288	278,1279
A10		294,1237	294,1223
A11		294,1237	294,1237
A12		294,1237	294,1244
A13		309,0982	309,0980
A14		309,0982	309,0980
A15		309,0982	309,0981

Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
A16		306,1237	306,1223
A17		294,1237	294,1227
A18		321,1346	321,1341
A19		292,1444	292,1433
A20		292,1444	292,1430
A21		292,1444	292,1433
A22		289,1084	289,1075
A23		289,1084	289,1072
A24		362,1975	362,1977

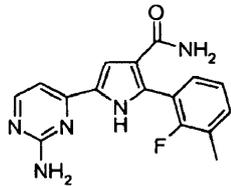
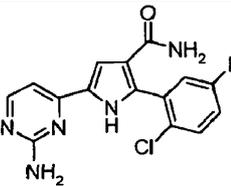
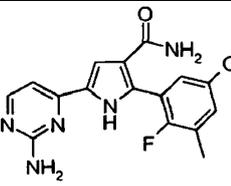
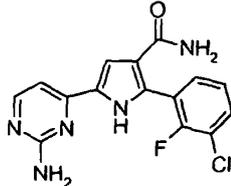
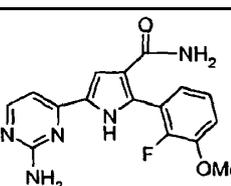
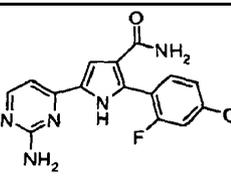
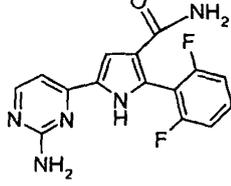
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
A25		349,1659	349,1672
A26		349,1659	349,1667
A27		419,2078	419,2072
A28		319,1553	319,1552
A29		333,1710	333,1698
B1		278,1288	278,1280
C1		270,0696	270,0698
C2		254,0924	254,0912

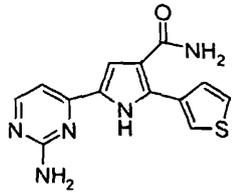
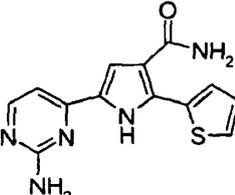
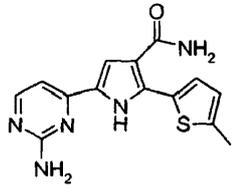
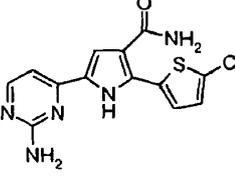
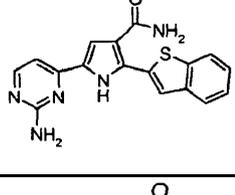
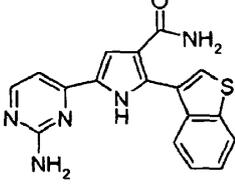
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
C3		265,1084	65,1078
D1		292,1444	292,1444
E1		282,1037	282,1039
E2		296,1194	296,1191
F1		280,1193	280,1194
F2		294,1349	294,1341
F3		308,1506	308,1511
F4		298,1099	298,1092
F5		330,1349	330,1359

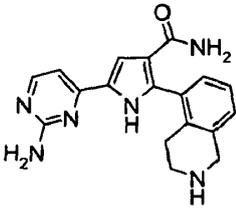
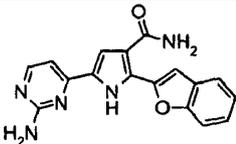
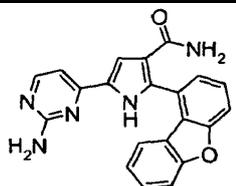
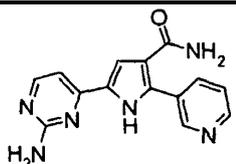
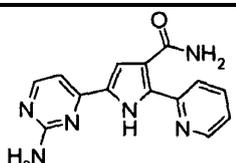
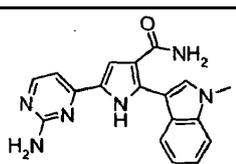
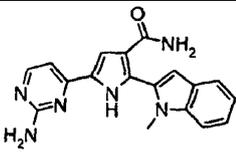
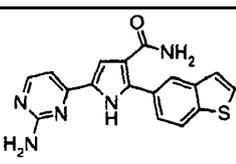
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
F6		330,1349	330,1350
F7		372,1455	372,1465
F8		356,1506	356,1503
F9		356,1506	356,1521
F10		356,1506	356,1507
F11		310,1298	310,1299
F12		324,1091	324,1094
F13		312,1255	312,1258

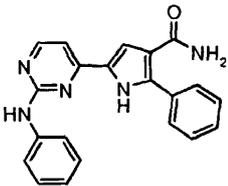
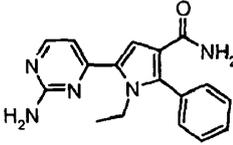
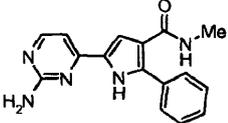
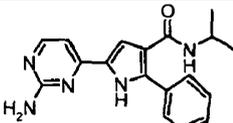
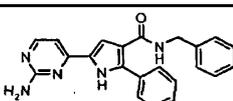
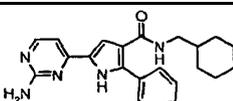
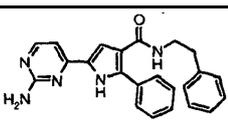
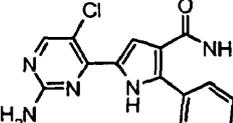
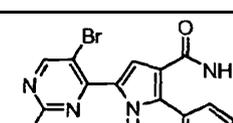
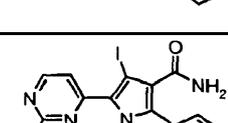
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
F14		312,1255	312,1255
F15		308,1506	308,1507
F16		316,1004	316,1007
F17		316,1005	316,1014
F18		316,1005	316,1002
F19		314,0803	314,0804
F20		314,0803	314,0815
F21		314,0803	314,0810

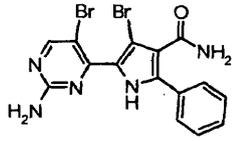
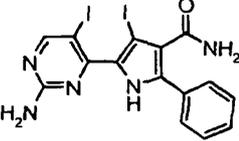
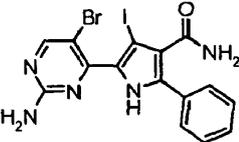
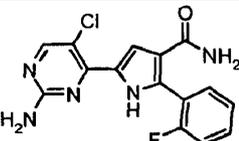
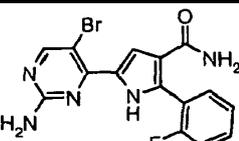
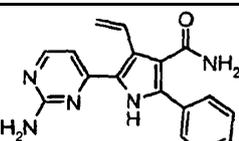
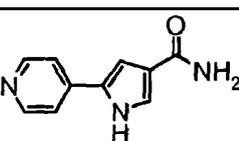
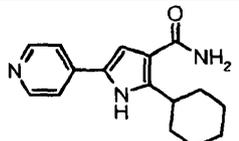
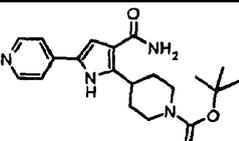
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
F22		336,1819	336,1826
F23		332,0709	332,0713
F24		308,1506	308,1507
F25		328,0960	328,0950
F26		348,0414	348,0431
F27		332,0709	332,0704
F28		312,1255	312,1255
F29		312,1255	312,1256

Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
F30		312,1255	312,1249
F31		332,0709	332,0696
F32		346,0866	346,0859
F33		332,0709	332,0717
F34		348,0414	348,0415
F35		328,1205	328,1203
F36		332,0709	332,0709
F37		316,1005	316,1000

Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
G1		286,0757	286,0756
G2		286,0757	286,0765
G3		300,0914	300,0911
G4		320,0367	320,0355
G5		336,0914	336,0908
G6		336,0914	336,0919
G7		435,2139	435,2141

Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
G8		335,1615	335,1621
G9		320,1142	320,1142
G10		370,1298	370,1304
G11		281,1145	281,1143
G12		281,1145	281,1141
G13		333,1458	333,1463
G14		333,1458	333,1473
G15		336,0914	336,0922

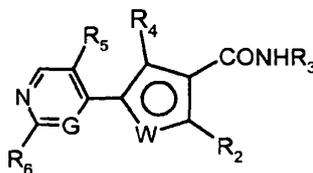
Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
H1		356,1506	356,1518
L1		308,1506	308,1504
M1		294,1349	294,1335
M2		322,1662	322,1667
M3		370,1662	370,1668
M4		376,2132	376,2142
M5		384,1819	384,1806
N1		314,0803	314,0800
N2		358,0298	358,0302
N3		406,0159	406,0143

Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
N4		435,9403	435,9396
N5		531,9126	531,9113
N6		483,9264	483,9260
N7		332,0709	332,0710
N8		376,0204	376,0206
O1		306,1349	306,1363
P1		188,0818	188,0822
Q1		270,1601	270,1602
Q2		371,2078	371,2083

Compuesto N°.	Estructura	M+H (calculado)	M+H (encontrado)
Q3		271,1553	271,1548
R1		265,9923	265,9935
R2		281,9985	281,9981
R3		283,9829	283,9832
S1		297,0805	297,0804
T1		281,1033	281,1023
U1		279,1240	279,1248
V1		298,1099	298,1100
Z1		314,0803	314,0796

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que

5 G es CH o un átomo de nitrógeno;

W es un átomo de oxígeno, NR₁ o S(O)_n; n es 0, 1 o 2;

R₁ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicliloxi-alquilo y alcoxicarbonilo,

10 en donde el grupo cicloalquilo es un grupo alquilo cíclico de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos cíclicos y

el grupo arilo es un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos con la condición de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático;

15 R₂ es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo,

en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se han definido antes y el grupo heterociclilo es un grupo saturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión se haga por medio del anillo heterocíclico o

20 es un grupo insaturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre y oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión se haga por medio del anillo heterocíclico;

R₄ es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo o alquenilo opcionalmente sustituido;

R₅ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R₆ es un átomo de hidrógeno o NHR₇;

30 R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo o -CO-R₁ en donde R₁ es como se ha definido antes, en donde cicloalquilo y arilo son como se ha definido antes; y

35 en donde cualquier alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógenos, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

cualquier cicloalquilo sustituido se refiere a un cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

40 cualquier alquenilo sustituido se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro,

carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono vinílico (insaturado);

5 cualquier alquinilo sustituido se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono acetilénico (insaturado);

cualquier heterociclilo sustituido se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para el cicloalquilo sustituido;

10 cualquier arilo sustituido se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminosulfonilo ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$), y aminosulfonilo sustituido. y

15 cualquier alcoxi sustituido se refiere al grupo alquil-O- sustituido";

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que los siguientes compuestos estén excluidos:

amida de ácido 2, 5-di(piridin-4-il)-tiofeno-3-carboxílico,

metilamida de ácido 2, 5-di(piridin-4-il)-tiofeno-3-carboxílico,

20 [4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-piridin-4-il-furano-3-carboxílico,

(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amida de ácido 5-piridin-4-il-furano-3-carboxílico y N-[2-amino-1-(2,4-diclorobencil)etil]-5-[2-(metilamino)pirimidin-4-il]tiofeno-3-carboxamida.

25 2. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque W es NR_1 , R_1 y R_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y R_6 es NHR_7 en donde R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque W es NR_1 ; R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno, R_2 es un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido en donde el grupo heterociclilo es como se ha definido en la reivindicación 1 para R_2 ; y R_6 es NH_2 .

30 4. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde W es NH o R_3 representa un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona del grupo que consiste en:

amida de ácido 2-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

35 amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 5-piridin-4-il-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 5-piridin-4-il-2-m-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico,

40 amida de ácido 5-piridin-4-il-2-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

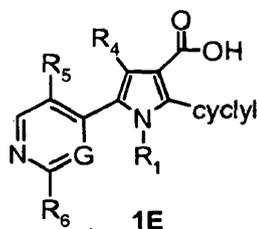
amida de ácido 2-(2-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

amida de ácido 2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

45 amida de ácido 2-(2,3-dimetil-fenil)-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

- amida de ácido 5-piridin-4-il-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 2-furan-3-il-5-piridin-4-il-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico,
5 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-(2-fluoro-fenil)-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-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
10 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,
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,
15 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,
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-fluoro-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
20 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-cloro-2-fluoro-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,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
25 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-bromo-2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-3-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
30 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dibromo-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3-bromo-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
35 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,

- amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-tiofen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico,
 5 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 10 amida de ácido 5-(2-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-tiofeno-3-carboxílico,
 amida de ácido 5-(2-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico y
 amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-cloro-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico.
- 15 6. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es la amida de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.
7. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:
- 20 a) el acoplamiento de un compuesto de la fórmula 1E

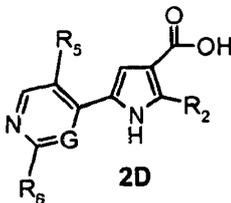


- en la que R₁, R₄, R₅, R₆ y G son como se definen en la reivindicación 1 y el grupo ciclilo es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo, en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se definen en la reivindicación 1 y el grupo heterociclilo es como se define en la reivindicación 1 para R₂,
- 25 con una forma activada de amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, o con una amina de la fórmula R₃-NH₂, en donde R₃ es como se define en la reivindicación 1, obteniéndose así un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 en donde W es NR₁, en donde R₁ es como se define en la reivindicación 1, y R₂ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo, en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se definen en la reivindicación 1 y el grupo
- 30 heterociclilo es como se define en la reivindicación 1 para R₂,
- b) opcionalmente la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto diferente de la fórmula (I), y, si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o la conversión de una sal en el compuesto libre (I), en donde cualquier cicloalquilo sustituido, cualquier heterociclilo sustituido y cualquier arilo sustituido son como se definen en la reivindicación 1.

35

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

a) el acoplamiento de un compuesto de la fórmula 2D



5 en la que R₂ es un átomo de hidrógeno o de halógeno, y R₅, R₆, y G son como se definen en la reivindicación 1, con una forma activada de amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, o con una amina de la fórmula R₃-NH₂, en donde R₃ es como se define en la reivindicación 1, obteniéndose así un compuesto de la fórmula (I) en la que W es N, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

10 a'1) opcionalmente la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I) en la que R₂ es un átomo de halógeno en otro compuesto de la fórmula (I) en la que R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se definen en la reivindicación 1 y el grupo heterociclilo es como se define en la reivindicación 1 para R₂, y/o

15 a'2) la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I) en la que R₁ es un átomo de hidrógeno en otro compuesto de la fórmula (I) en la que R₁ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, arilo, heterocicliloxi-alquilo y alcoxicarbonilo, en donde los grupos cicloalquilo y arilo son como se definen en la reivindicación 1;

y, si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

en donde cualquier alquilo sustituido, cualquier cicloalquilo sustituido, cualquier alqueno sustituido,

20 cualquier alquino sustituido, cualquier heterociclilo sustituido, cualquier arilo sustituido, y

cualquier alcoxi sustituido son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, para uso como un medicamento.

25 10. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, para uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular causados por y/o asociados con una alteración de la actividad de las proteínas cinasas tal como la actividad de la cinasa Cdc7.

30 11. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 9, caracterizado porque es para uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular que es un cáncer seleccionado de carcinoma, tumores hematopoyéticos de estirpe linfóide, tumores hematopoyéticos de estirpe mieloide; tumores de origen mesenquimatoso; tumores del sistema nervioso central y periférico; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

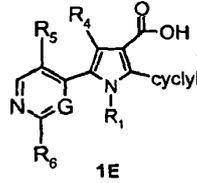
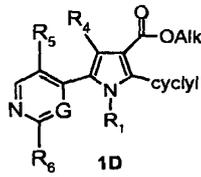
35 12. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 9, caracterizado porque es para uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular que se selecciona de, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y restenosis.

40 13. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 9, caracterizado porque es para uso como medicamento asociado a radioterapia o en un régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45

15. Un intermedio de la fórmula 1D o 1E:



5 en donde G, R₁, R₅ and R₆ son como se definen en la reivindicación 1; R₄ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo esté unida a un átomo de carbono vinílico (insaturado); el grupo ciclilo es como se define en la reivindicación 7 y Alk es un grupo alquilo C₁-C₅.

10