

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 445 405**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2008 E 08775369 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2183224**

(54) Título: **Derivados de la 6-amino-pirimidina-4-carboxamida y compuestos relacionados que se unen al receptor de la esfingosina 1-fosfato (s1p) para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

(30) Prioridad:

08.08.2007 EP 07113992
15.08.2007 US 964864 P

(73) Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, CH

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2014

(72) Inventor/es:

BOMBRUN, AGNES;
SCHWARZ, MATTHIAS;
CROSIGNANI, STEFANO;
COVINI, DAVID y
MARIN, DELPHINE

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 445 405 T3

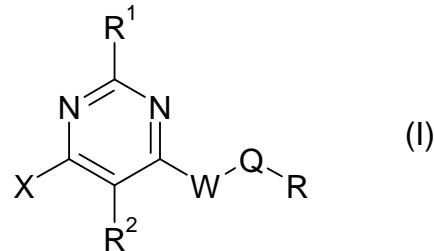
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 la 6-amino-pirimidina-4-carboxamida y compuestos relacionados que se unen al receptor de la esfingosina 1-fosfato (s1p) para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La presente invención se refiere a derivados de pirimidina, su uso como medicamentos y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



10 donde

X es NR^aR^b ,

15 R^a es H o A,

R^b es A,

20 A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR^3 , COOR^3 , CN o $\text{N}(\text{R}^3)_2$ y donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR³, S o SO₂ y/o por grupos -CH=CH-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquíleno con 3-7 átomos de C en el anillo.

Hal es F, Cl, Br o I,

25 W es C=O,

Q es NR³,

R es Ar o Het,

30 Ar indica un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR^3 , $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, NO₂, CN, COOR³, CF₃, OCF₃, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^3)_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^3)_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, SO₂N(R³)A, SOA, SONR³A o SO₂A y/o O[C(R³)₂]_n-COOR³,

40 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR^3 , $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, NO₂, CN, COOR³, CF₃, OCF₃, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^3\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^3)_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^3)_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-SO}_2\text{-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, SO₂N(R³)A, SOA, SONR³A, o SO₂A y/o O[C(R³)₂]_n-COOR³,

45 R¹ indica H,

R² indica H,

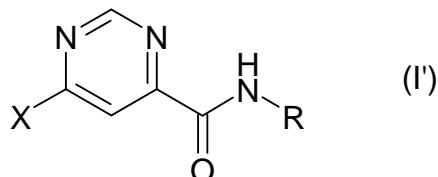
50 R³ es H o A,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

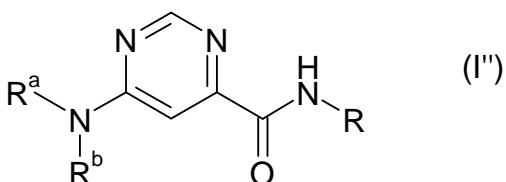
En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de estructura (I')

5



donde

- 10 X y R son como se define anteriormente,
y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.
Preferiblemente, R en I' es Ar o Het.
- 15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I'')



20 donde Ra, Rb y R son como se define anteriormente. Más en particular,

- Ra es H, alquilo(C1-12), alquilcicloalquilo(C1-12), cicloalquilo(C1-12) o alquil-O-alquilo(C1-12),
Rb es alquilo(C1-12), alquilcicloalquilo(C1-12), cicloalquilo(C1-12) o alquil-O-alquilo(C1-12),

25 R es Ar o Het,

Ar y Het son como se define anteriormente,

30 y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde Ar está sustituido con un grupo aminosulfonilo o hidroxilo.

35 En una realización preferida, la invención se refiere a compuesto de fórmula I, donde X es NRaRb y Ra es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, Rb es cicloalquilo, R se selecciona entre 4-aminosulfonil-2-metil-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-(2-hidroxietil)aminosulfonil-fenilo, 4-(2,3-dihidroxipropil)aminosulfonil-fenilo, 4-(2-metoxietil)aminosulfonil-fenilo y 4-(etilaminosulfonil)-fenilo, W es CO, Q es NR3, y R1 y R2 son H.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es NRaRb, Ra es alquilo, Rb es cicloalquilo o alquilo, R se selecciona entre 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, W es CO, Q es NR3 y R1 y R2 son H.

40 En una realización muy preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es O, Rb es hidrógeno o alquilo, R se selecciona entre 4-hidroxifenilo y 4-hidroxi-2-metil-fenilo, W es CO, Q es NR3 y R1 y R2 son H.

45 En una realización más preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es NRaRb, Ra es hidrógeno o alquilo, Rb es alquilo o cicloalquilo, R se selecciona entre 1H-indazol-5-ilo o 6-metil-1H-indazol-5-ilo, W es CO, Q es NR3, y R1 y R2 son H. También se prefieren compuestos de fórmula (I) donde X es ORb.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde X es NRaRb, Ra es alquilo, Rb es alquilo o cicloalquilo, R es 4-(aminometil)fenilo, W es CO, Q es NR3 y R1 y R2 son H. También se prefieren compuestos de fórmula (I) donde R1 es Hal.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde X es NR^aR^b, R^a es hidrógeno, R^b es cicloalquilo, R se selecciona entre 2-fluoro-4-hidroxifenilo, 2-cloro-4-hidroxifenilo o 4-hidroxi-2-metil-fenilo, W es CO, Q es NR³ y R¹ y R² son H.

- 5 Más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde X es NR^aR^b, R^a es hidrógeno, R^b es alquilo, R se selecciona entre 4-hidroxinaftilo, W es CO, Q es NR³ y R¹ y R² son H.

Más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde X es NR^aR^b, R^a es hidrógeno o alquilo, R^b es alquilo, R se selecciona entre quinolin-4-ilo y piridin-4-il, W es CO, Q es NR³ y R¹ y R² son H.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde X es NR^aR^b, R^a es alquilo, R^b es alquilo o cicloalquilo, R es 4-(aminocarbonil)fenilo, W es CO, Q es NR³ y R¹ y R² son H.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde X es NR^aR^b, R^a es hidrógeno, R^b es alquilo, R se selecciona entre 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo o 3-fluoro-4-hidroxifenilo, W es CO, Q es NR³ y R¹ y R² son H.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que tienen una EC₅₀ en GTPyS para la unión al receptor S1P₁ de menos de aproximadamente 5 µM.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las fórmulas I, I' y I'' y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidos sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

- 30 En otra realización, la invención se refiere al uso de compuestos según una o más de las fórmulas I, I' y I'' y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que está implicada la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la señal de transducción del receptor S1P₁.

- 35 En otra realización, la invención se refiere al uso de compuestos de una o más de las fórmulas I, I' y I'', donde el trastorno asociado al receptor esfingosina-1-fosfato-(1) es un trastorno autoinmune o una afección asociada a una respuesta inmunitaria hiperactiva.

- 40 En el documento WO2005066147 se describen tiadiazoles como ligandos de receptores de quimoquinas CXC y CC para el cáncer y enfermedades inflamatorias. En el documento WO0018738 se describen derivados de benzamida y su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas. En Xiaoqiang y col. (Bioorg. Med. Chem., vol. 14, N.^o 17: 6075-6084, 2006) se describen oligómeros de pirimidina hidrazina luminiscentes. En Daves y col. (J. Org. Chem., vol 26: 2755-2763, 1961) se describen derivados de pirimidina y su preparación. En los n.^o de acceso 10576474 (2006) y 797890 (1996) de la base de datos Beilstein se describen derivados de pirimidina. En el documento WO2006053109 se describen compuestos heteroarilo útiles para la modulación de la producción de IL-2. En el documento WO2005037801 se describen derivados de pirimidina con efecto inhibidor de la reacción linfocitaria mixta (RML). En el documento WO03105840 se describen compuestos heterocíclicos como inhibidores de la esfingosina quinasa.

- 45 Los compuestos de fórmula I se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). S1P es un metabolito esfingolípido bioactivo secretado por las células hematopoyéticas y almacenado y liberado por plaquetas activadas. Actúa como agonista de una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han identificado cinco receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, conocidos también como genes de diferenciación endotelial, que son Edg1, Edg5, Edg3, Edg6 y Edg8, respectivamente) que tienen una amplia distribución celular y tisular y que están bien conservados en humanos y especies de roedores.

- 50 S1P participa en diversas funciones celulares, como la supervivencia, la proliferación y las respuestas inmunológicas. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S1P₁/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir una respuesta inmunitaria eficaz. La invención también va dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de tales compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y prevención de enfermedades.

- 55 FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S1P₁, ejerce una actividad inmunodepresora y muestra efectos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante. Ya se han publicado numerosos artículos sobre este compuesto: Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570, 2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006.

- 60 Los agentes inmunodepresores son además útiles en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I,

enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. También son útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

5 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S1P₁ con propiedades farmacológicas y/o de otro tipo mejoradas.

10 De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, que tiene especialmente sensibilidad por el receptor S1P₃/Edg3. Un agonista selectivo del receptor S1P₁/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

15 Se considera que con el término «selectividad» se entiende que la IC₅₀ de los compuestos con respecto al receptor S1P₁/Edg1 es considerablemente mayor que la IC₅₀ con respecto al receptor S1P₃/Edg3, por ejemplo, de 10 a 10⁷ veces superior y más preferiblemente de 10³ a 10⁷ veces superior.

La invención además se refiere a la fabricación de un medicamento para la mejora de la función vascular, ya sea en monoterapia o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

20 Los compuestos pirimidina según la fórmula I se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, mol de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

25 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:
 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BOC (terc-butoxicarbonilo), CBZ (carbobenzoxi), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciohexil carbodiimida), DCM (dclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etylcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), Fmoc (fluorenilmetiloxcarbonilo), HATU (dimetilamino-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter de metil terc-butilo), Mtr. (4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaBH₄ (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolino), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (2-(tetrafluoroborato de 1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluromio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

45 Dependiendo de la naturaleza de X, W, Q, R¹, R² y R en la fórmula I, se pueden seleccionar diferentes estrategias sintéticas para la síntesis de compuestos de fórmula I. En el proceso ilustrado en los siguientes esquemas, X, W, Q, R¹, R², R³ y R son como se define anteriormente en la descripción.

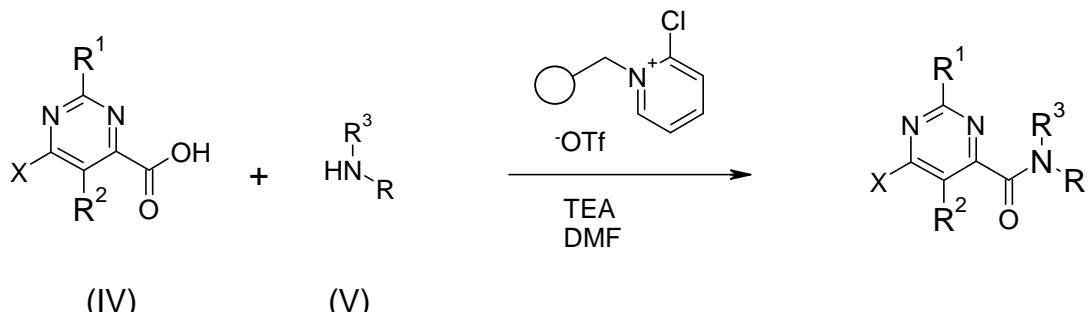
50 En general, los compuestos de pirimidina según la fórmula I de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente asequibles. Si dichos materiales no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos más adelante en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula I.

55 En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante la conjugación de un ácido pirimidincarboxílico de fórmula IV con un arilamino de fórmula V, donde X, R¹, R², R³ y R son como se define anteriormente, según lo descrito en el esquema 1. Los protocolos generales para dicha conjugación se proporcionan más adelante en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar un enlace amida a partir una arilamina o un ácido carboxílico, con agentes de conjugación convencionales, como sal de 1-alquil-2-cloropiridinio o preferiblemente sal de 1-alquil-2-cloropiridinio con soporte polimérico (reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico), yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama), en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo de una hora a 24 h. Alternativamente, se puede conjugar con la amina un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo) usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de

5 bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 1

5

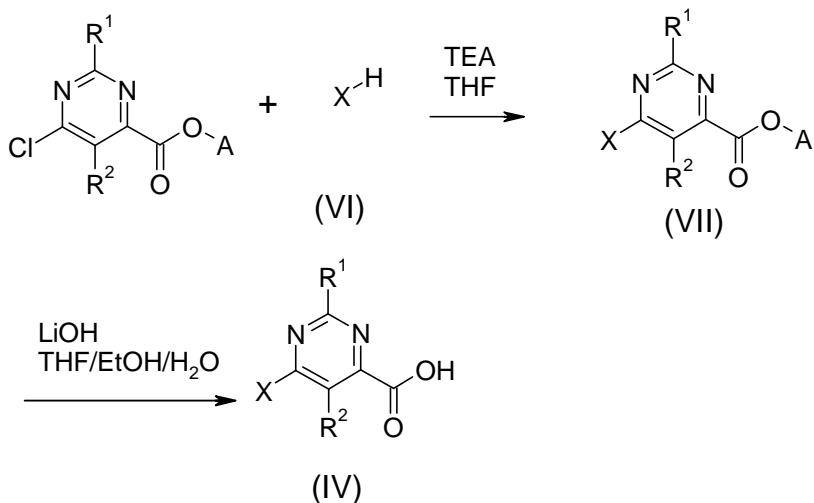


10 Los compuestos de fórmula IV, donde X, A, R¹ y R² son como se define anteriormente, se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 2. La primera etapa consiste preferiblemente en la reacción de una amina o un alcohol con 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, OR2558), en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM, hidruro sódico, sodio (0) o *terc*-butóxido sódico, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. La hidrólisis del éster VII se puede realizar usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, como el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo de una hora a 24 h.

15

Esquema 2

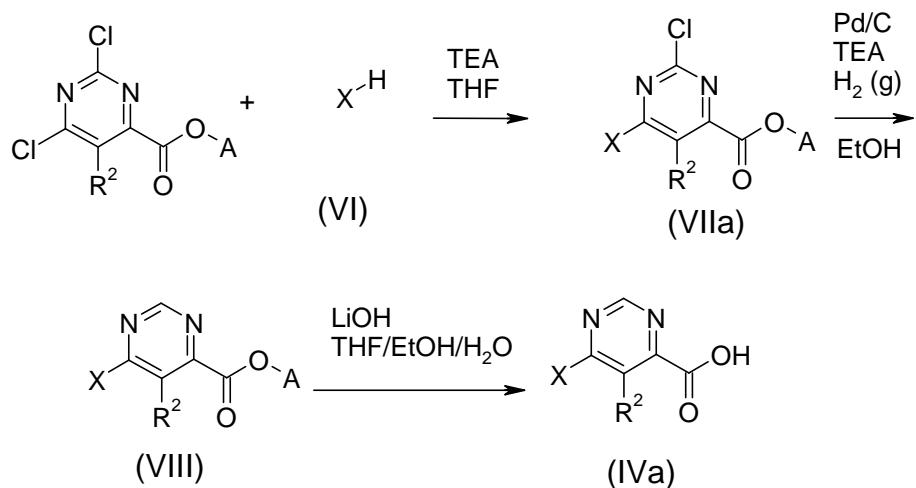
20



25 Los compuestos de fórmula IV, donde R¹ es H, se obtienen preferiblemente según el esquema 2a. La primera y tercera etapa se realizan como se describe a continuación. La reducción de la cloropirimidina VIIa se puede lograr con un agente reductor apropiado, como hidrógeno (gas) en presencia de un catalizador adecuado (p. ej., paladio o carbón) y una base adecuada, como TEA o DIEA, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

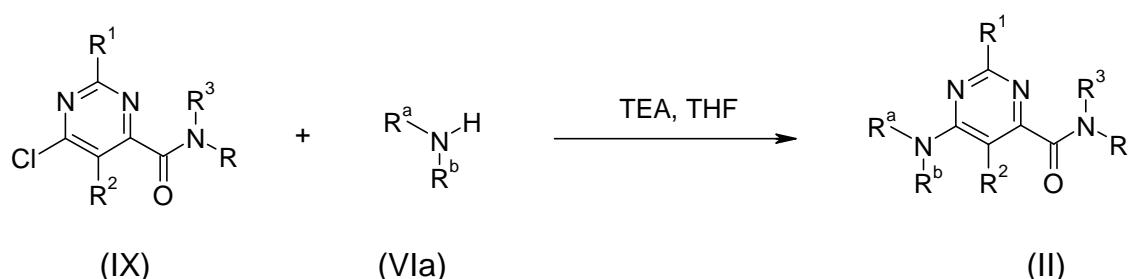
30

Esquema 2a



- 5 Los compuestos de fórmula V, donde R y R³ son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales, como las descritas más adelante en los ejemplos, por ejemplo, mediante la reducción de los correspondientes derivados nitroarilo.
- 10 Una vía alternativa para la preparación de compuestos de fórmula II, donde R^a, R^b, R¹, R², R³ y R son como se define anteriormente, puede ser la conjugación de una amida de fórmula VIa con los derivados 6-cloropirimidin-4-carboxamido de fórmula IX, como se describe en el esquema 3, en presencia de un solvente adecuado, como etanol, metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura de entre 20 y 200°C, o usando posiblemente un microondas, durante un tiempo de entre 5 minutos y cinco días, preferiblemente 1 hora.
- 15

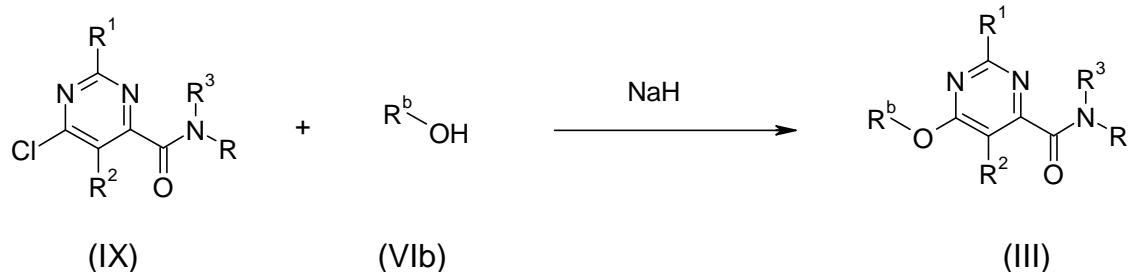
Esquema 3



- 20 Una vía alternativa para la preparación de compuestos de fórmula III, donde R^a, R^b, R¹, R², R³ y R son como se define anteriormente, puede ser el acoplamiento de un alcohol de fórmula VIb con los derivados 6-hidroxipirimidin-4-amido de fórmula IX, como se describe en el esquema 4, en presencia de una base adecuada, como sodio (0) o hidruro sódico, neto o usando un solvente adecuado como THF o DMF.

25

Esquema 4



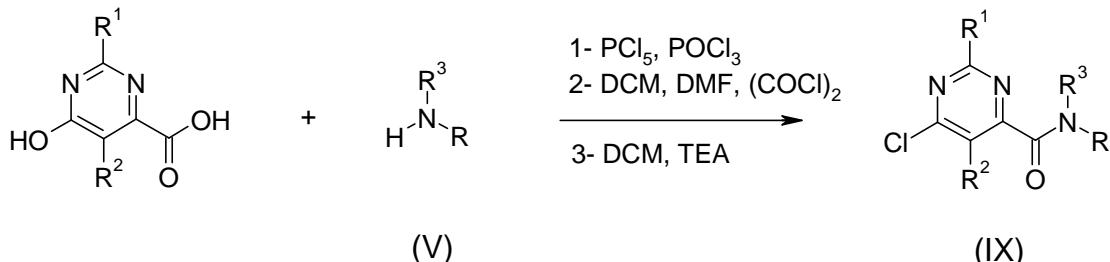
- Compuestos de fórmula IX, donde R¹, R², R³ y R son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante la conjugación de una arilamina de fórmula V con derivados del ácido 6-hidroxipirimidin-4-carboxílico preparado según el método descrito por Daves, G.C.; Baiocchi, F.; Robins, R. K.; Cheng, C.C. en J. Org. Chem. 1961, 26, 2755-2763,

a través de la conversión a un derivado apropiado, por ejemplo, cloruro de acilo, seguido por la reacción con la arilamina en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h, como se describe en el esquema 5 a continuación.

- 5 Alternativamente, la reacción de ácido 4-cloropirimidina-2-carboxílico con una arilamina de fórmula V se puede obtener usando agentes de conjugación convencionales, como yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama), sal de 1-alquil-2-cloropiridinio con soporte polimérico (reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico) u otros agentes en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre 20 y 200°C, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días.

10

Esquema 5

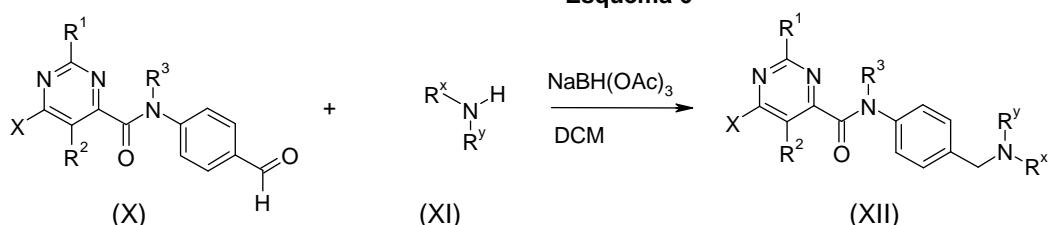


Los compuestos de fórmula XII, donde X, R¹, R² y R³ son como se define anteriormente, y R^x y R^y indican A o, junto con el átomo de N, forman un grupo Het, se pueden preparar mediante aminación reductora de un aldehído de fórmula X con una amina de fórmula XI (esquema 6) usando agentes de aminación reductora convencionales, como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o hidrógeno (gas) en presencia de un catalizador adecuado como paladio o carbón u otros, en presencia o ausencia de un ácido como ácido acético, un solvente adecuado como DCM, THF o tolueno, a una temperatura de entre 20 y 200°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días, con o sin aislamiento de la imina intermedia.

15

20

Esquema 6

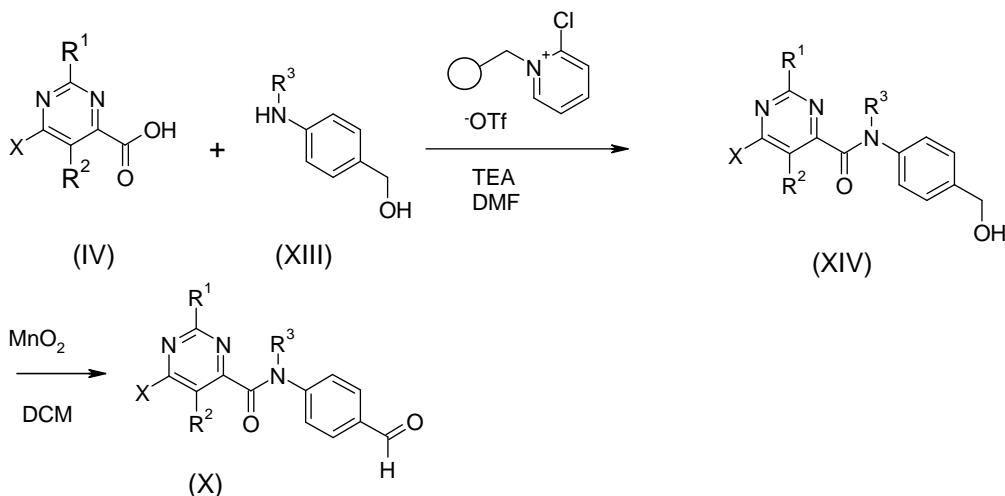


- 25 Los compuestos de fórmula (X), donde X, R¹, R² y R³ son como se define anteriormente, se pueden obtener como se describe en el esquema 7. La primera etapa consiste en la conjugación de un ácido de fórmula (IV) con una arilamina de fórmula (XIII) usando agentes de conjugación convencionales, como yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama), sal de 1-alquil-2-cloropiridinio con soporte polimérico (reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico) u otros agentes en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre 20 y 200°C, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días. Alternativamente, se puede conjugar un derivado del ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo) con la amina, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. La segunda etapa consiste en la oxidación del compuesto (XIV) para obtener el correspondiente aldehído de fórmula (X), lo que se puede realizar con diversos agentes oxidantes, como es bien conocido por los expertos en la materia, como dióxido de magnesio, periodinano de Dess-Martin, ácido 2-yodoxibenzoico o ácido 2-yodoxibenzoico con soporte polimérico.

30

35

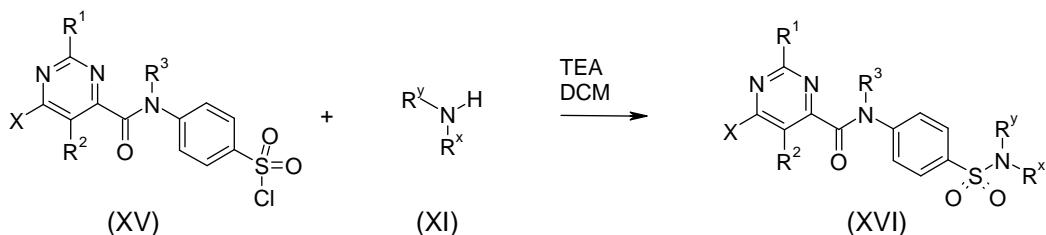
Esquema 7



- 5 Las sulfonamidas de fórmula (XVI), donde X, R¹, R², R³, R^x y R^y son como se define anteriormente, se pueden preparar mediante la reacción de una amina de fórmula (XI) con un cloruro de sulfonilo de fórmula (XV), donde R¹, R², R³ y X son como se define anteriormente, en presencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre 20 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

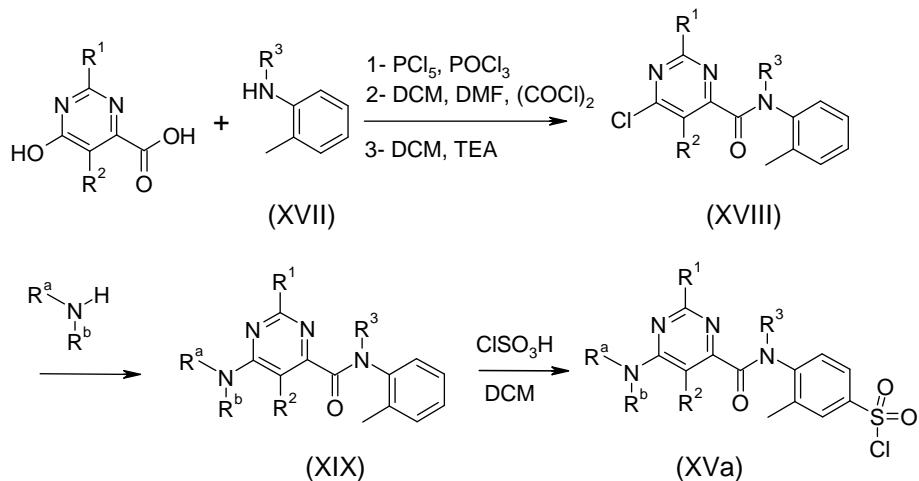
10

Esquema 8



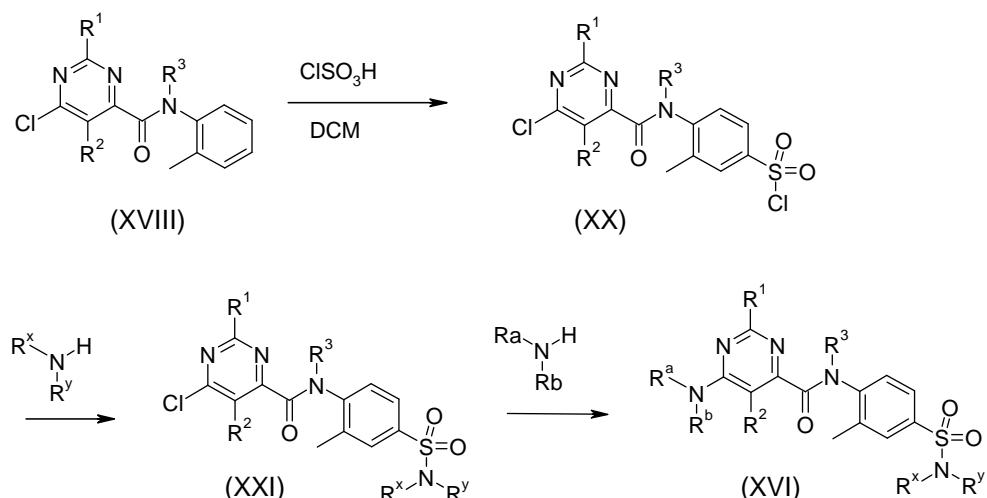
- 15 Los cloruros de sulfonilo de fórmula (XVa), donde X, R^a, R^b, R¹, R², y R³ son como se define anteriormente, se pueden preparar como se describe en el esquema 9. La primera etapa consiste en la conjugación de una arilamina de fórmula XVII con derivados del ácido 6-hidroxipirimidin-4-carboxílico, preparados según el método descrito por Daves, G.C.; Baiocchi, F.; Robins, R. K.; Cheng, C.C. en J. Org. Chem. 1961, 26, 2755-2763, a través de un derivado apropiado, por ejemplo, cloruro de acilo, seguido por la reacción con la arilamina en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. La segunda etapa consiste en la conjugación de una amina de fórmula (VIa) con los derivados de 6-cloropirimidin-4-carboxamido de fórmula (XVIII), en presencia de un solvente adecuado, como etanol, metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C, o usando posiblemente un microondas, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días, preferiblemente durante 1 hora. La última etapa consiste en la clorosulfonilación del compuesto de fórmula (XIX), lo que puede realizarse mediante la reacción con ácido clorosulfónico en un solvente inerte adecuado como DCM a una temperatura de entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días.
- 20
- 25

Esquema 9



- 5 Alternativamente, las sulfonamidas de fórmula (XVI), donde R^a, R^b, R¹, R², R³, R^x y R^y son como se define anteriormente, se pueden preparar como se describe en el esquema 10. Partiendo de los compuestos de fórmula (XVIII), que se pueden preparar como se describe anteriormente (esquema 9), la primera etapa consiste en la reacción con ácido clorosulfónico en un solvente inerte adecuado como DCM a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días. La segunda etapa consiste en la reacción con una amina de fórmula (XI), en presencia de bases como TEA, DIEA o NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. La última etapa consiste en la reacción de los compuestos de fórmula (XXI) con una amina de fórmula (VIa) en presencia de un solvente adecuado, como etanol, metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C, o usando posiblemente un microondas, durante un periodo de entre 5 minutos y cinco días, preferiblemente durante 1 hora.

Esquema 10



Los métodos de síntesis generales descritos anteriormente pueden ser modificados para la obtención de compuestos de fórmula (I), ya que se dispone de varios métodos adecuados para la preparación conocida por los expertos en la materia.

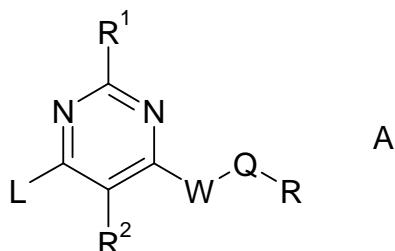
- 25 Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) (XII) y (XVI) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I), (II) (III), (XII) y (XVI), empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por los expertos en la materia.
- 30 Se deben emplear métodos adecuados de preparación para los compuestos y productos intermedios de la invención, como los conocidos por los expertos en la materia. En general, las vías de síntesis de cualquier

compuesto de fórmula I en concreto dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad de los productos intermedios necesarios, siendo de nuevo dichos factores apreciados por los expertos en la materia.

- 5 Los compuestos de esta invención se pueden aislar en asociación con moléculas solventes mediante cristalización a través de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, pueden prepararse de una forma convencional. Por ejemplo, se puede tratar una solución de la base libre con un ácido adecuado, neto o en una solución adecuada, y la sal resultante se puede aislar mediante filtración o evaporación al vacío del solvente de reacción.
- 10 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de forma análoga mediante el tratamiento de una solución del compuesto de fórmula I, que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir usando preferiblemente técnicas en resina de intercambio iónico.
- 15 Dependiendo de las condiciones utilizadas, los tiempos de reacción en general están entre unos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30°C y 140°C, normalmente entre -10°C y 90°C, en particular, entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C.
- 20 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener además mediante la liberación de compuestos de fórmula I a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.
- 25 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que conforman la fórmula I, pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellas que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellas que llevan un grupo R'-N, en donde R' indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellas que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellas que conforman la fórmula I, pero que llevan un grupo-COOR" en donde R" indica un grupo protector del hidroxilo, en lugar de un grupo-COOH.
- 30 También es posible que estén presentes en la molécula del material de partida una gran variedad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos (idénticos o diferentes). Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden ser escindidos de forma selectiva.
- 35 El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar una vez que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en cualquier otra parte de la molécula. Típicos de estos grupos son, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no son por lo demás cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos grupos que tiene 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular, grupos alcoxcarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoílo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoílo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo y tolilo; ariloxialcanoílo, como POA; alcoxcarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ («carbobenzoxi»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.
- 45 El término «grupo protector de hidroxilo» se conoce igualmente en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar una vez que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en cualquier otra parte de la molécula. Típicos de estos grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no mencionados anteriormente, así como los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo después de la reacción o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular, 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.
- 55 Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluensulfónico. Es posible la presencia de un solvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, como ácido acético; éteres, como tetrahidrofurano o dioxano; amidas, como DMF; hidrocarburos halogenados, como diclorometano; además de alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas las mezclas de los solventes mencionados

anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en una relación 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están de forma ventajosa entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

- 5 Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden escindirse por ejemplo preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30°C y el grupo FMOC se puede escindir usando una solución de aproximadamente 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°C.
- 10 Los grupos protectores que se pueden eliminar por medio de hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir del derivado oxadiazol del mismo) se pueden escindir, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (p, ej., un catalizador metal noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte, como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes como metanol y etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis generalmente se lleva a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30°C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue bien, por ejemplo, sobre Pd/C al 5-10% en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.
- 15 20 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.
- 25 30 Los ésteres se pueden saponificar, por ejemplo, usando ácido acético o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100°C.
- 35 Los grupos amino libres pueden además acetilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido, o se pueden alquilar usando un haluro de alquilo sustituido o no, o se pueden hacer reaccionar con $\text{CH}_3\text{C}(\text{NH})-\text{OEt}$, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30°C.
- 40 Por tanto, la invención se refiere también a la preparación de los compuestos de fórmula (I), y a las sales de los mismos, caracterizada porque
- a) un compuesto de fórmula A,

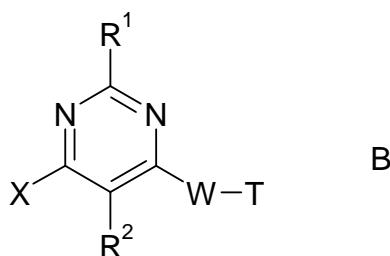


donde R^1 , R^2 , W, Q y R tienen los significados que se proporcionan anteriormente y L es un grupo saliente, como Cl, Br, I, fenilsulfonato, tosilato, besilato, mesilato o triflato, reacciona con un compuesto de fórmula XH, donde X es como se define anteriormente,

preferiblemente en presencia de una base adecuada, tal como una amina como TEA, DIEA o NMM, o un alcalicarbonato, como carbonato sódico o potásico.

50 o

b) un compuesto de fórmula B

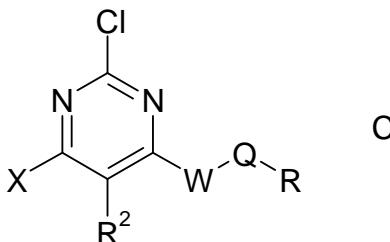


donde X, R¹, R² y W tienen los significados que se proporcionan anteriormente y T es OH, OA, Cl, Br u otro grupo saliente, como ACO₂⁻, ArCO₂⁻, ASO₂⁻ o ArSO₂⁻,

- 5 reacciona con
HNR³R, HOR o HSR, donde R y R³ tienen el significado que se proporciona anteriormente,
10 y transformando opcionalmente los grupos R¹ y/o R² en diferentes grupos R¹ y R² por métodos conocidos en la técnica.
y/o
15 una base o ácido de fórmula (I) se convierte en una de sus sales.

La invención también se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) donde R¹ es H, y las sales de los mismos, caracterizado porque

- a) un compuesto de fórmula C,

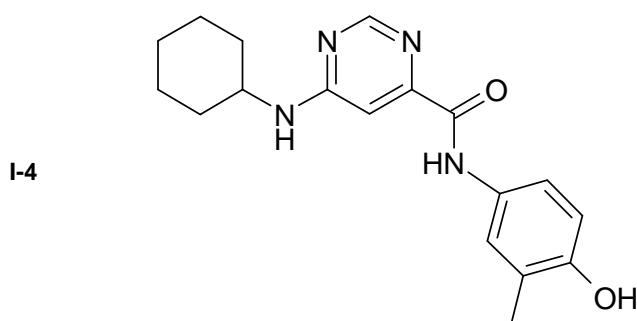
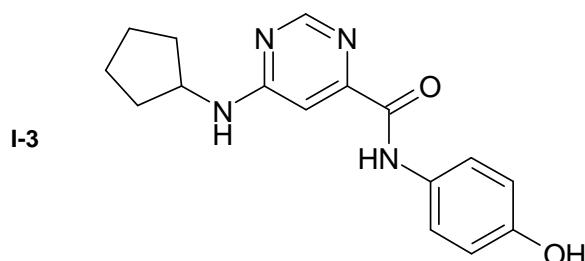
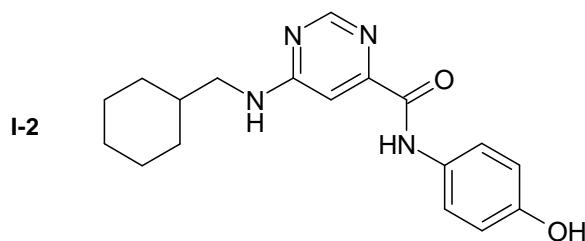
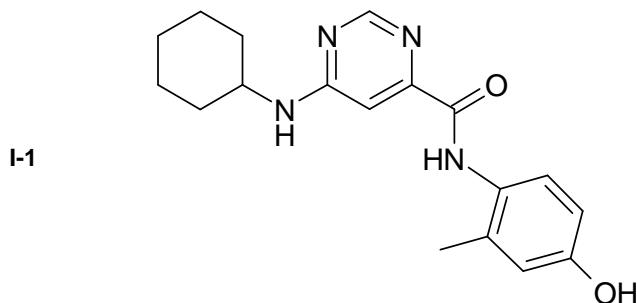


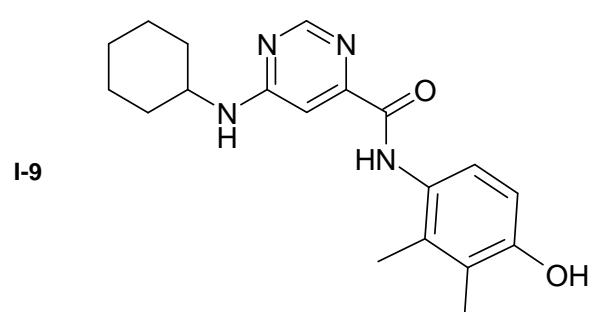
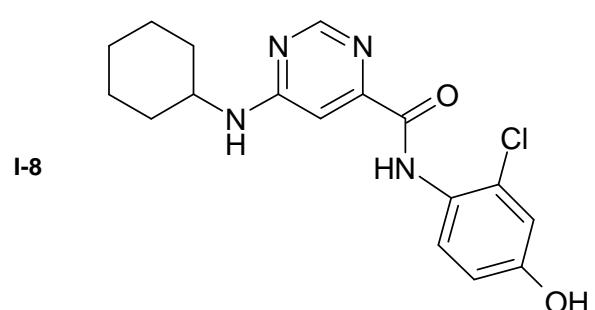
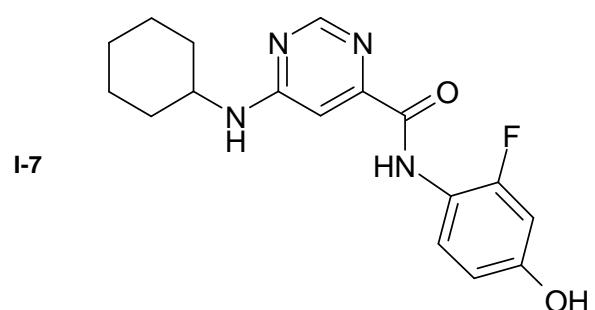
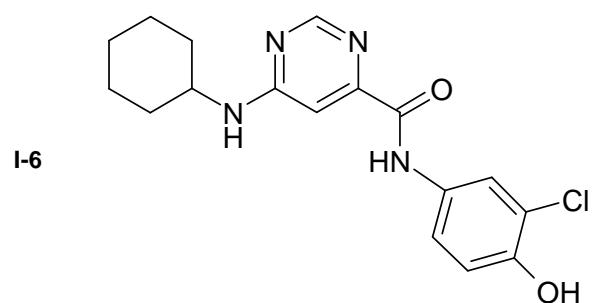
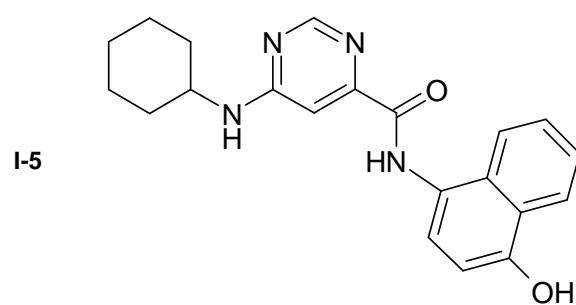
- 20 donde X, R², W, Q y R tienen los significados proporcionados anteriormente, se hidrogena en presencia de un catalizador adecuado y una base adecuada. Preferiblemente, en la fórmula C el grupo -W-Q-R indica COOH o COOA, donde A es como se define anteriormente.

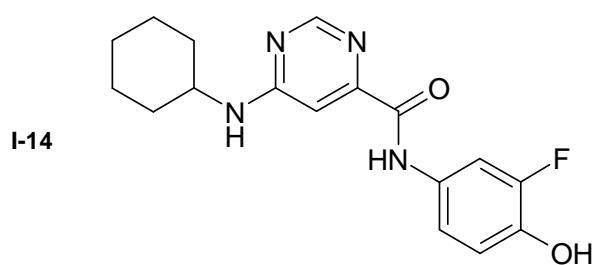
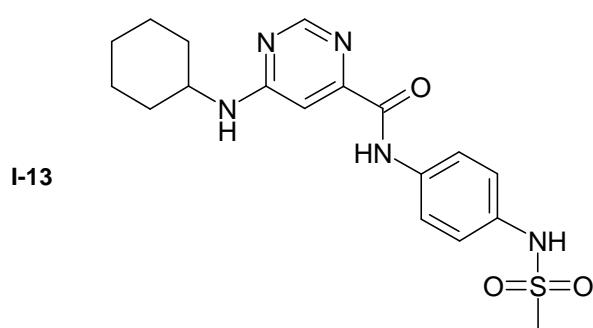
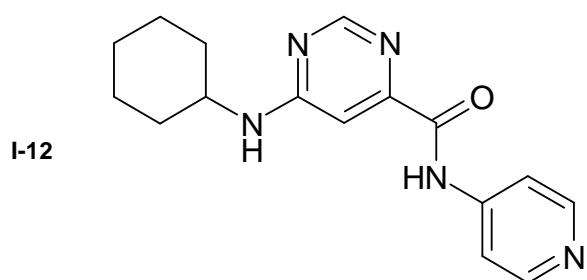
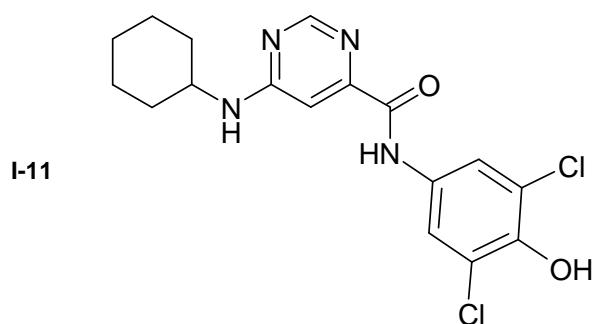
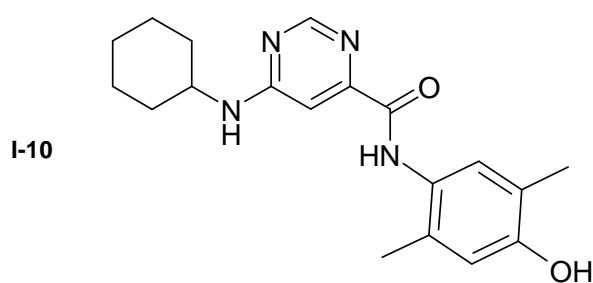
- 25 En los compuestos de fórmula A, L indica un grupo saliente. A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi). Los radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas se describen en la literatura (p. ej., en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).
- 30 Los ésteres activados se forman de forma ventajosa *in situ*, por ejemplo, a través de la adición de HOBr o N-hidroxisuccinamida.
- 35 La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se considera que el término «solvatos de los compuestos» significa aducciones de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos cuya forma se debe a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.
- 40 Se considera que el término «derivados farmacéuticamente útiles» significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula I y los derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

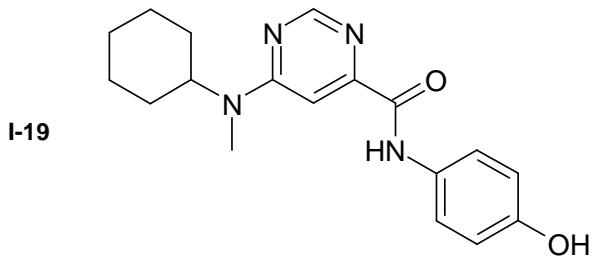
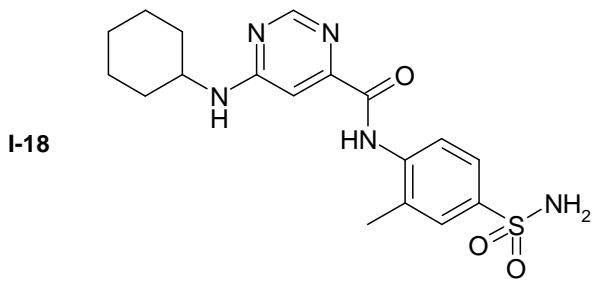
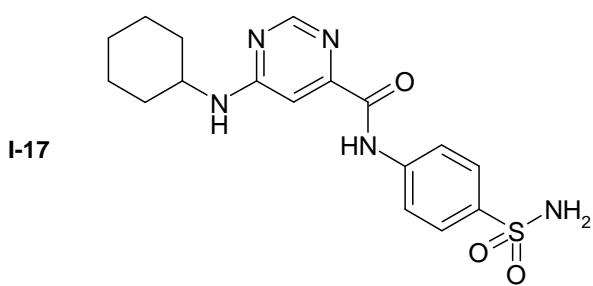
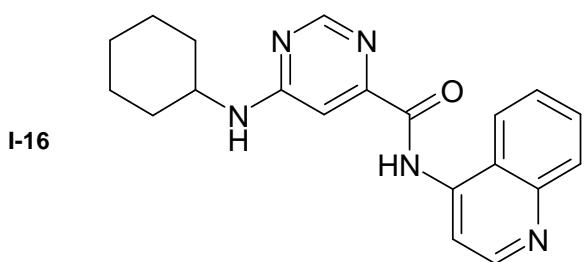
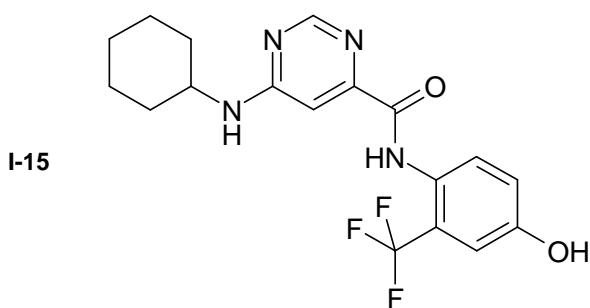
La fórmula (I) también abarca mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

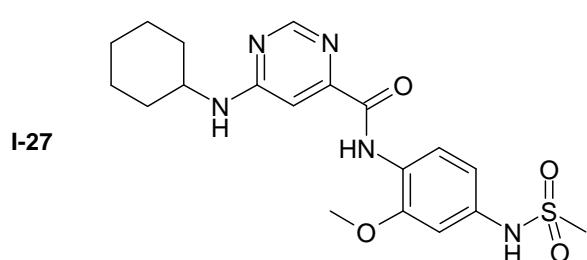
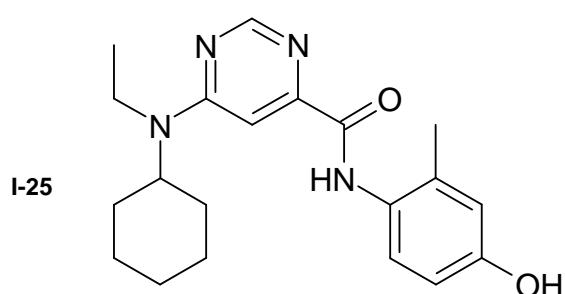
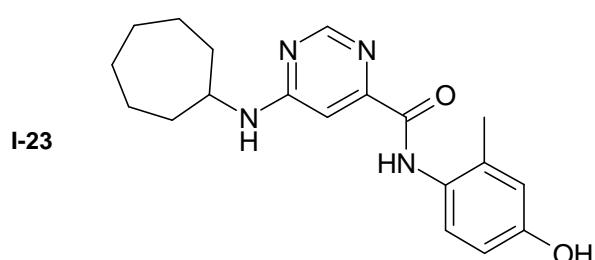
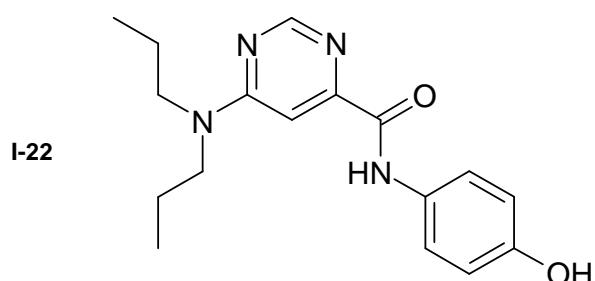
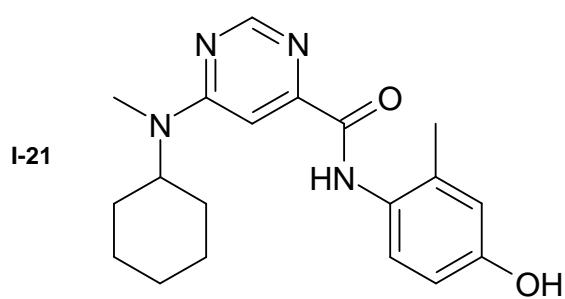
- 5 Se da preferencia a los compuestos de la presente invención seleccionados entre el siguiente grupo de I-1 a I-175:

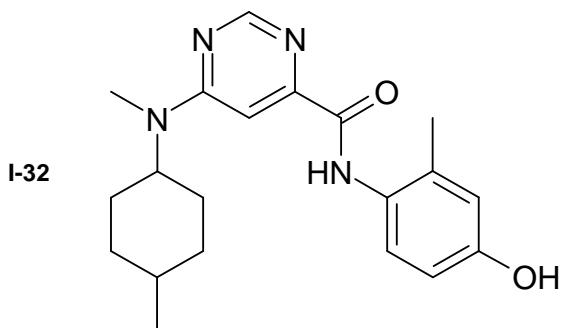
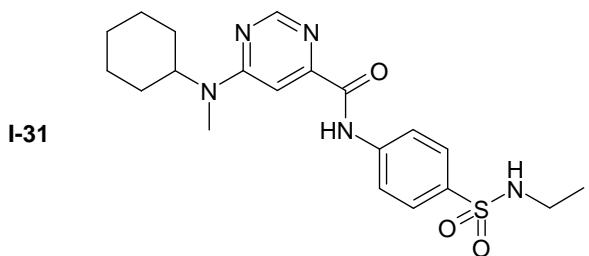
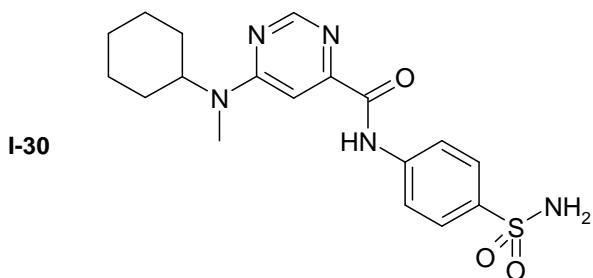
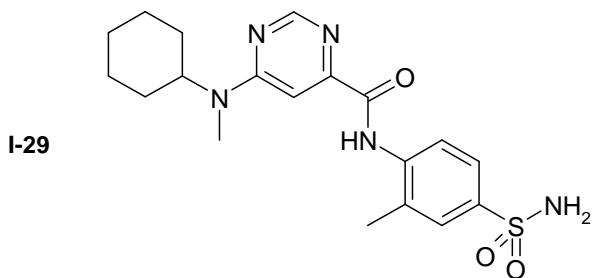
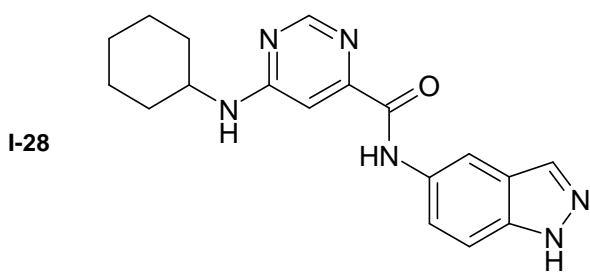


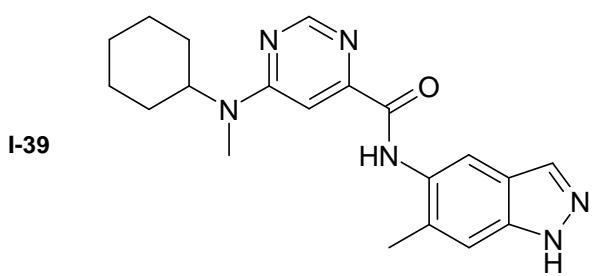
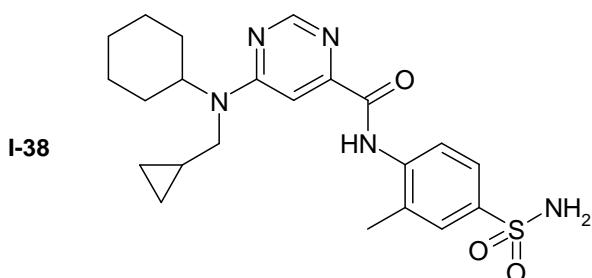
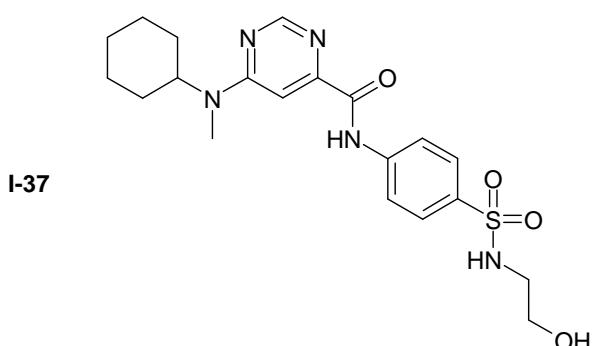
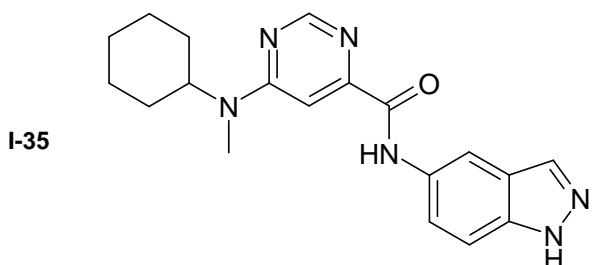
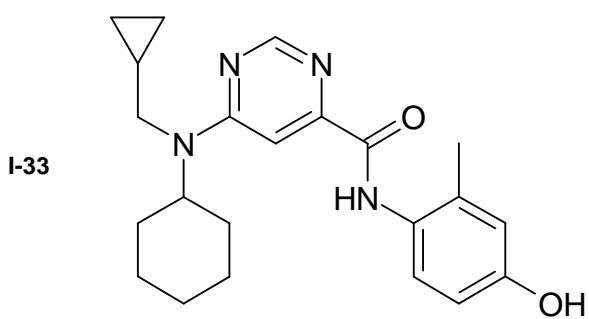


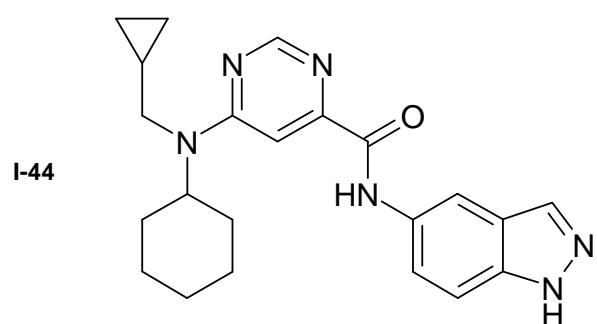
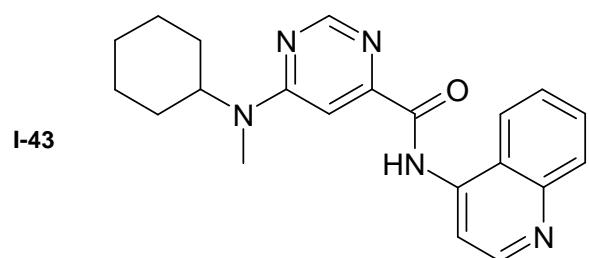
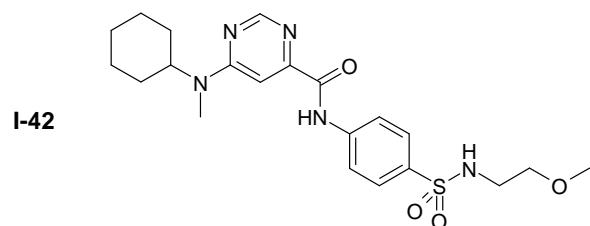
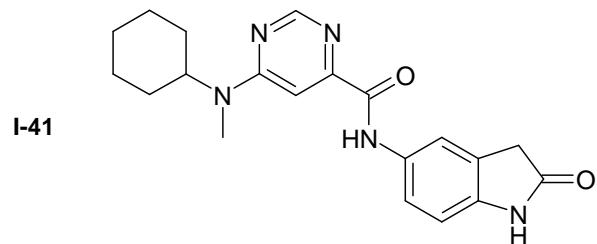
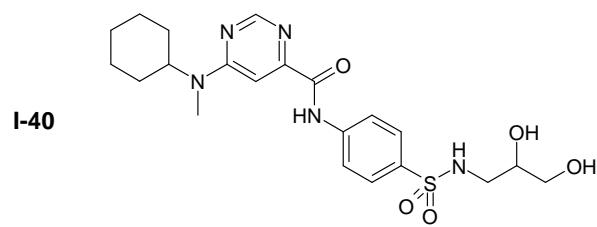


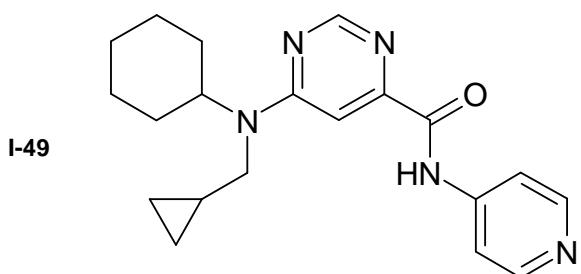
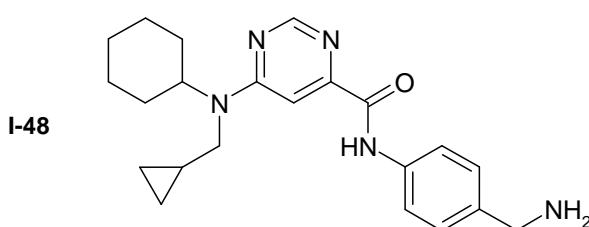
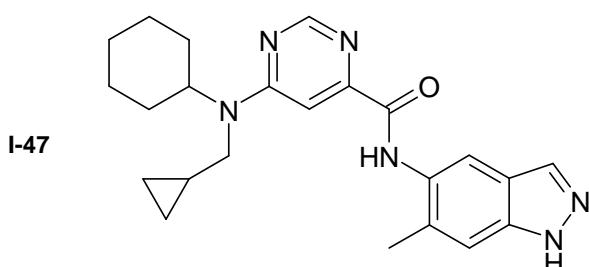
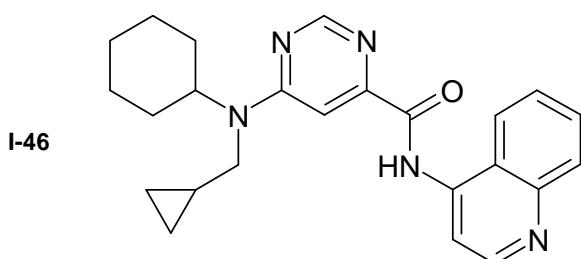
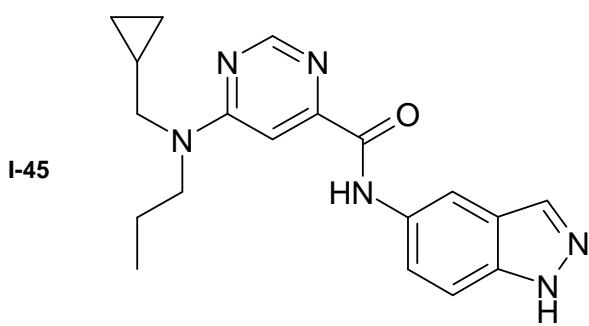


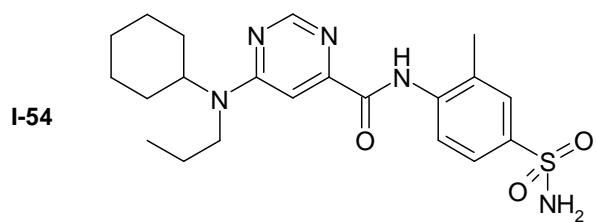
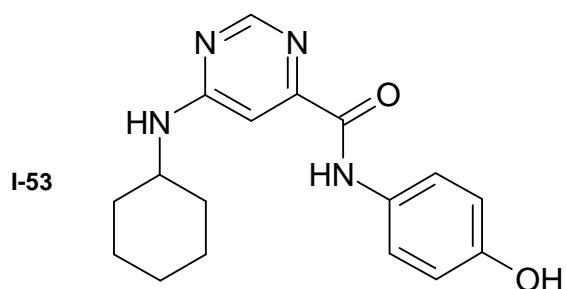
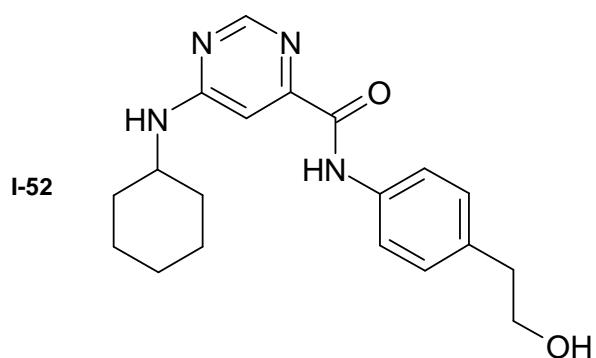
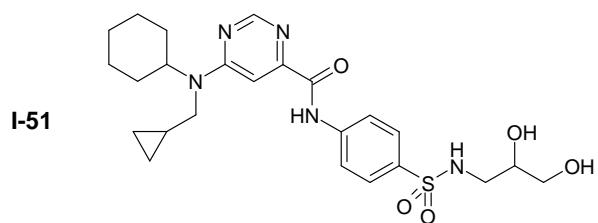
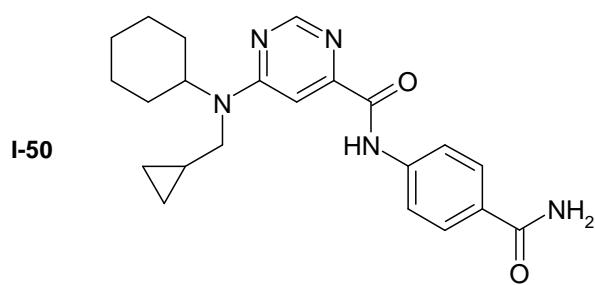


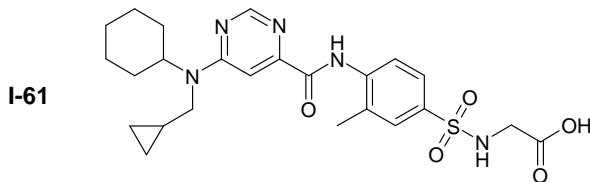
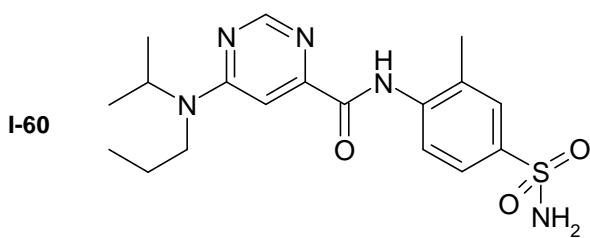
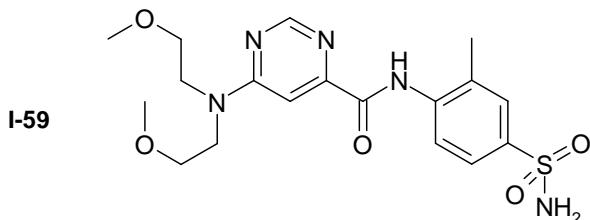
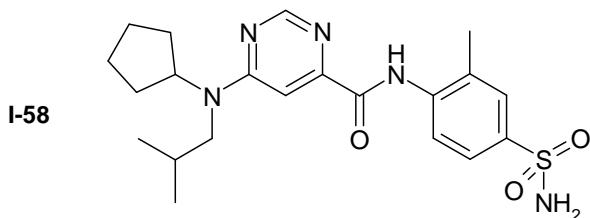
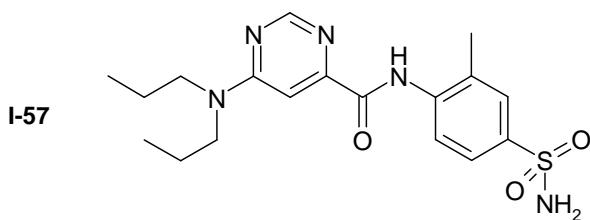
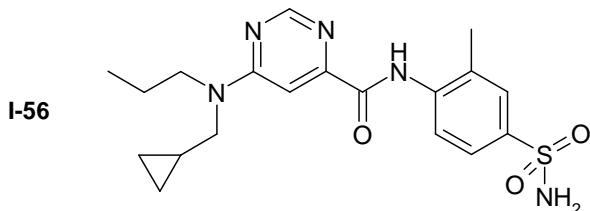
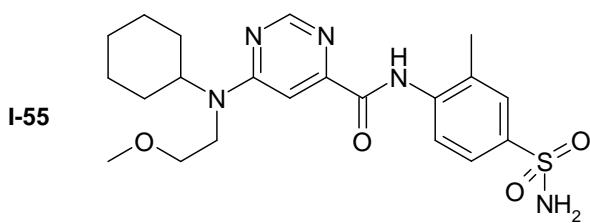


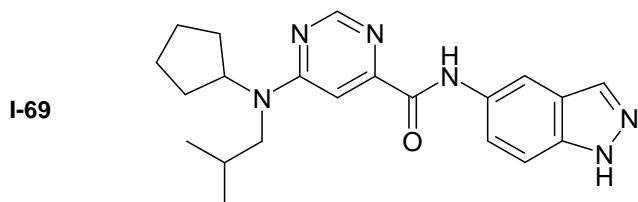
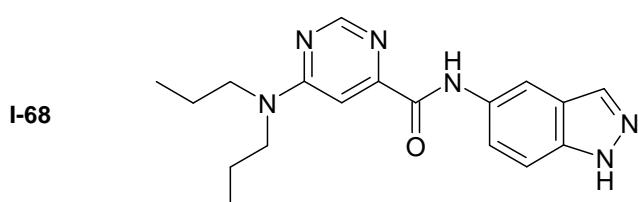
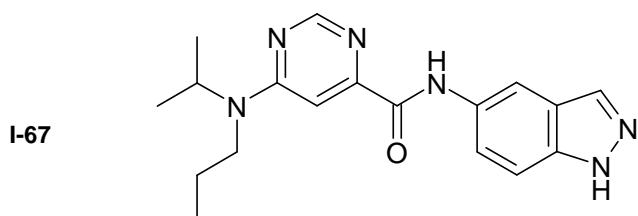
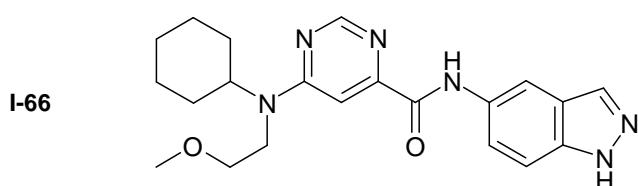
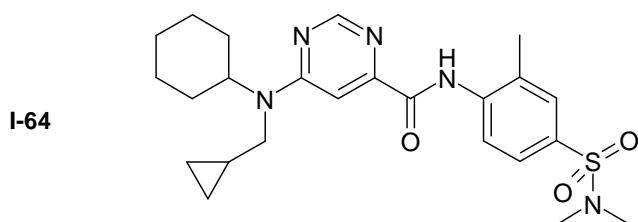
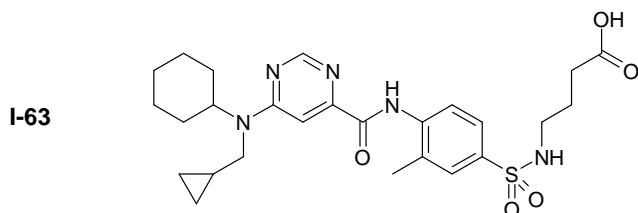
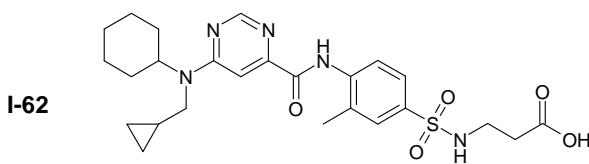


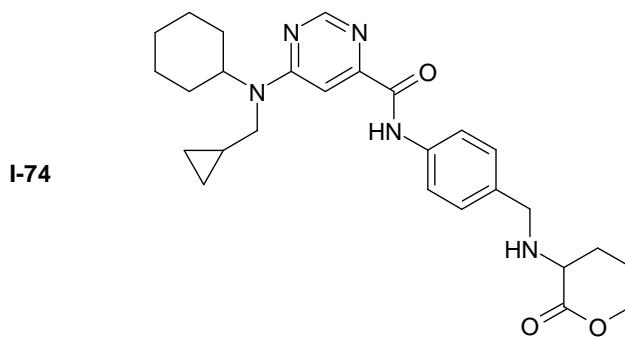
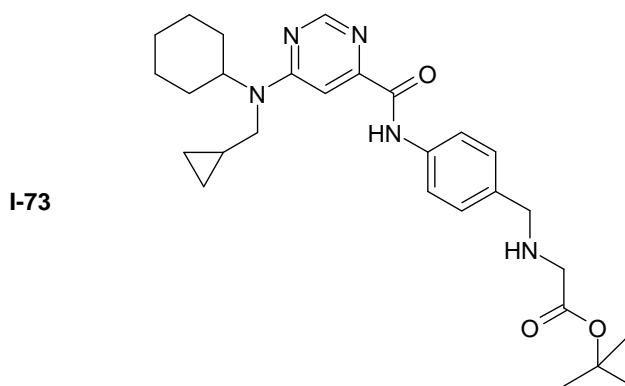
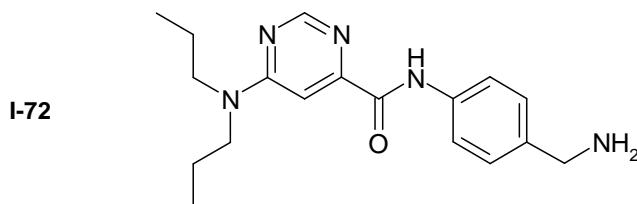
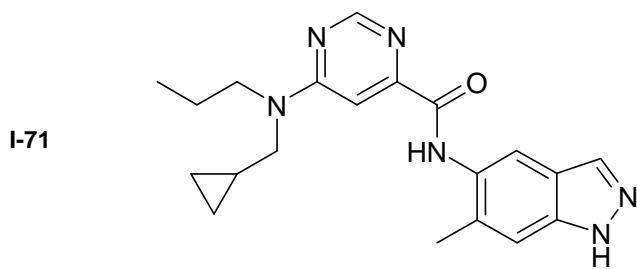
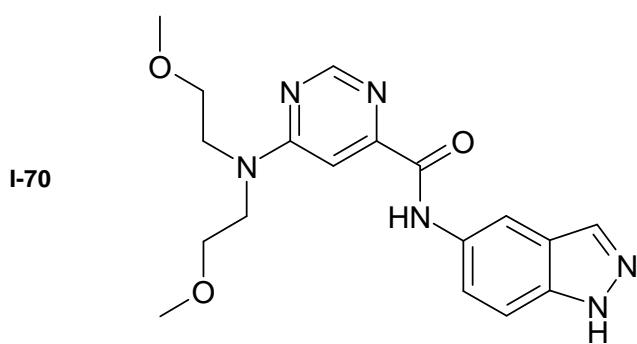


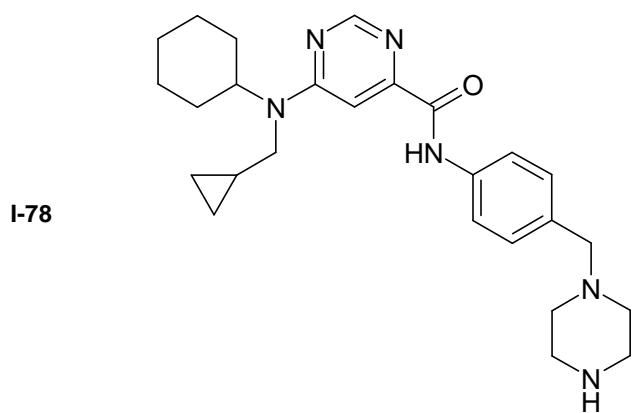
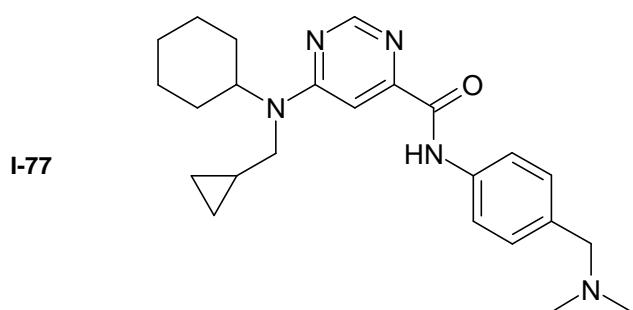
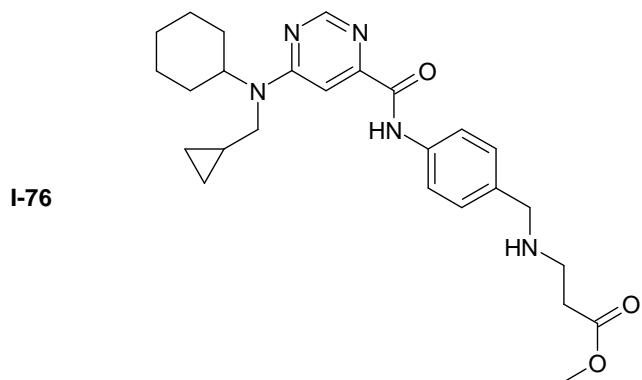
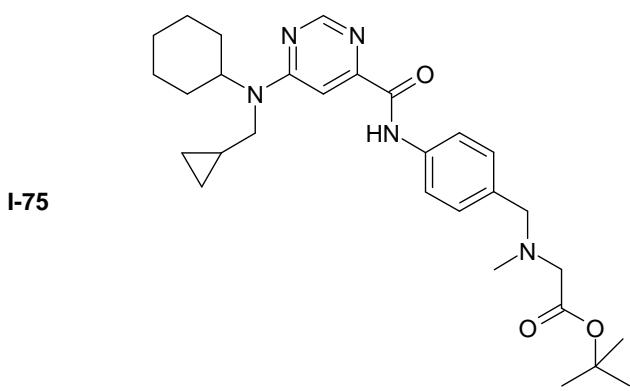


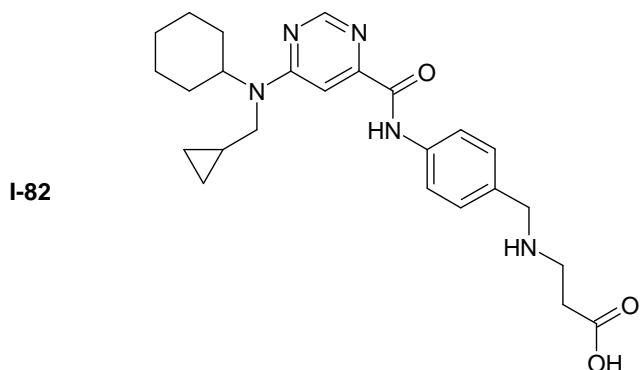
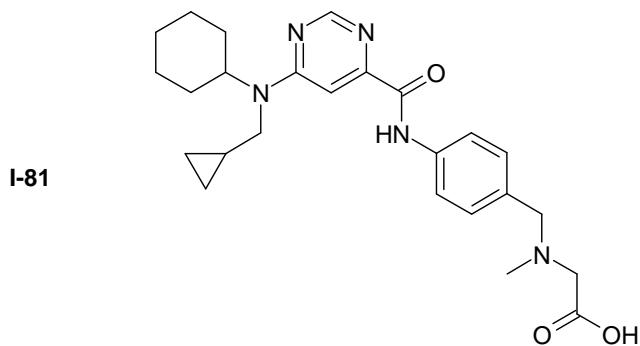
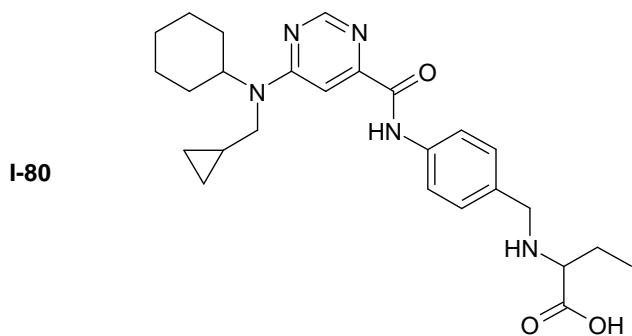
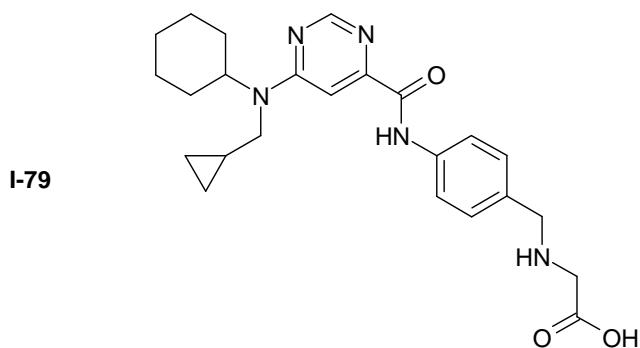


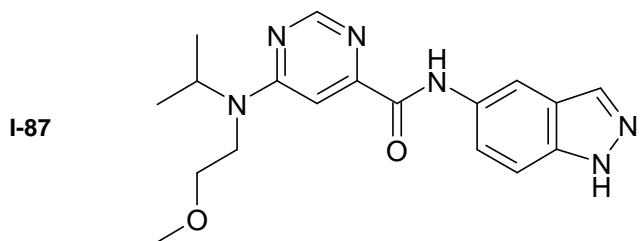
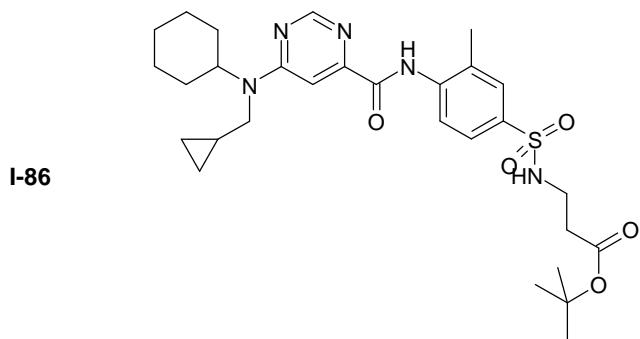
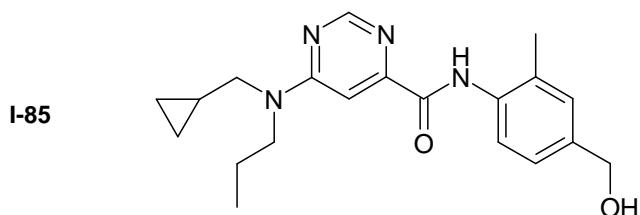
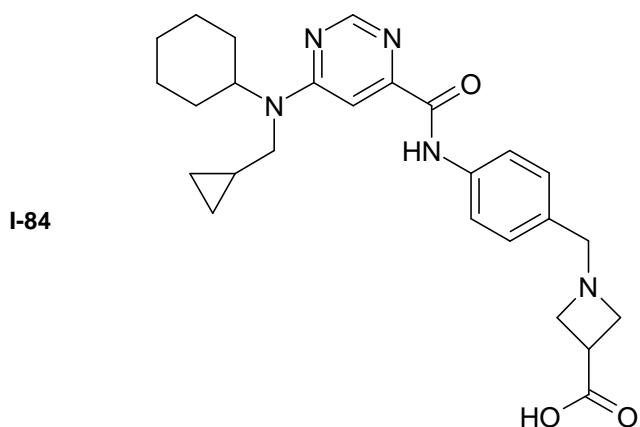
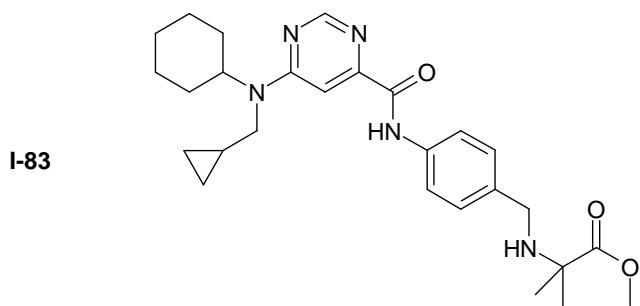


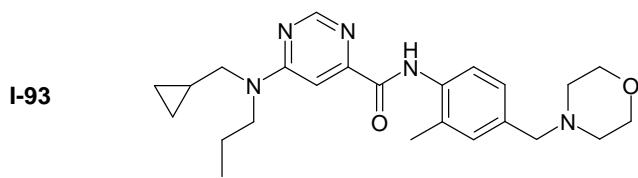
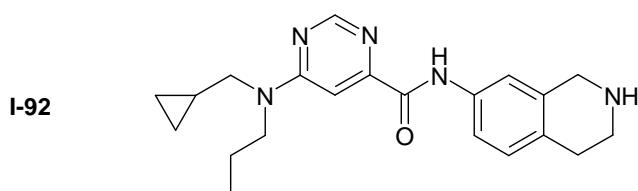
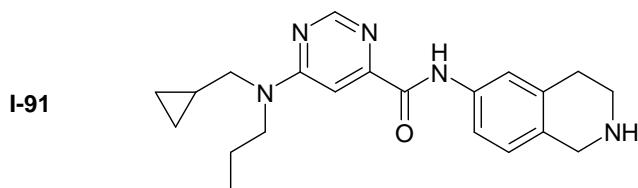
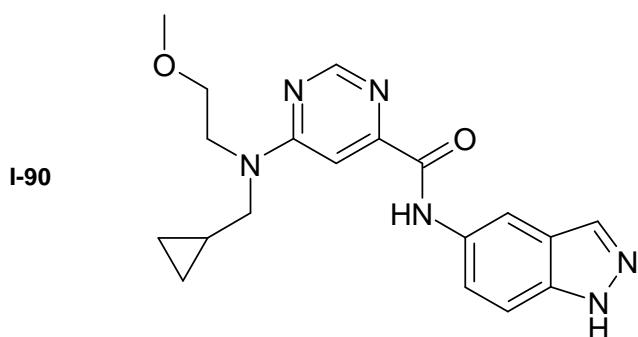
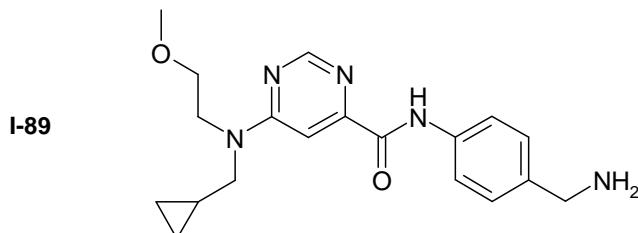
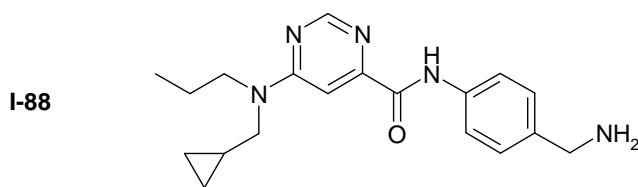


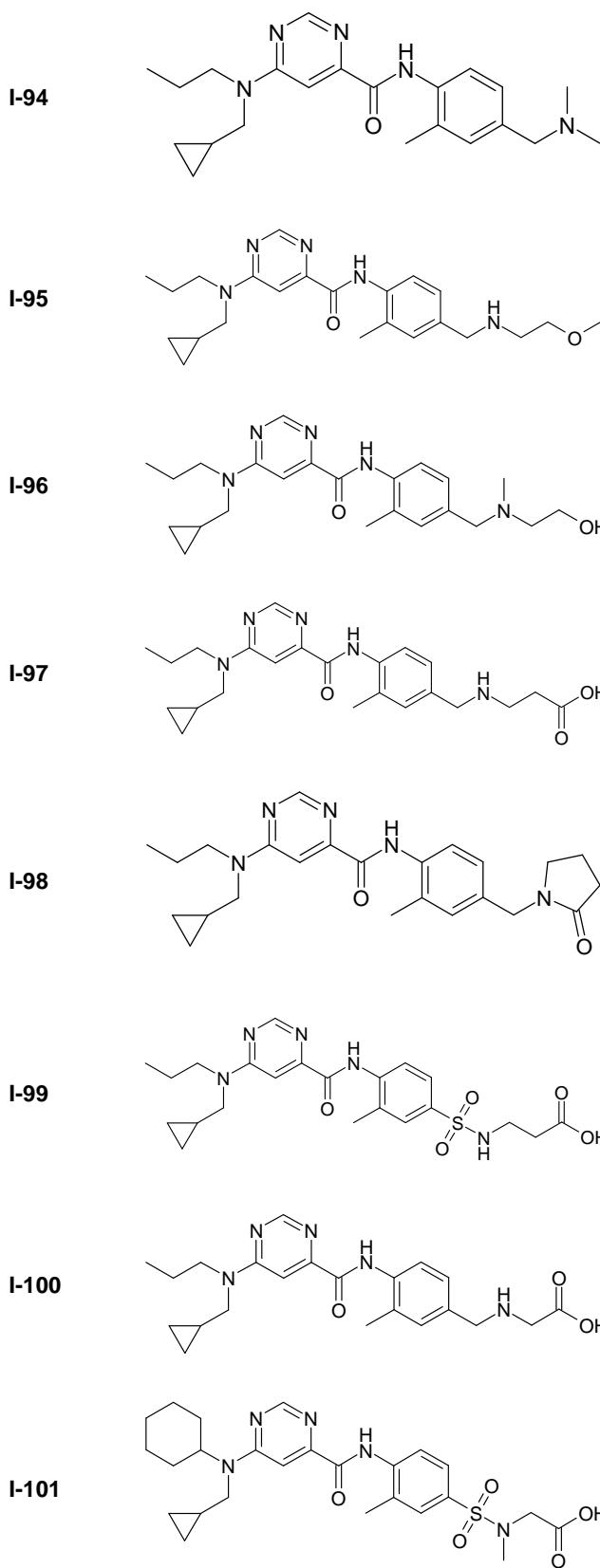


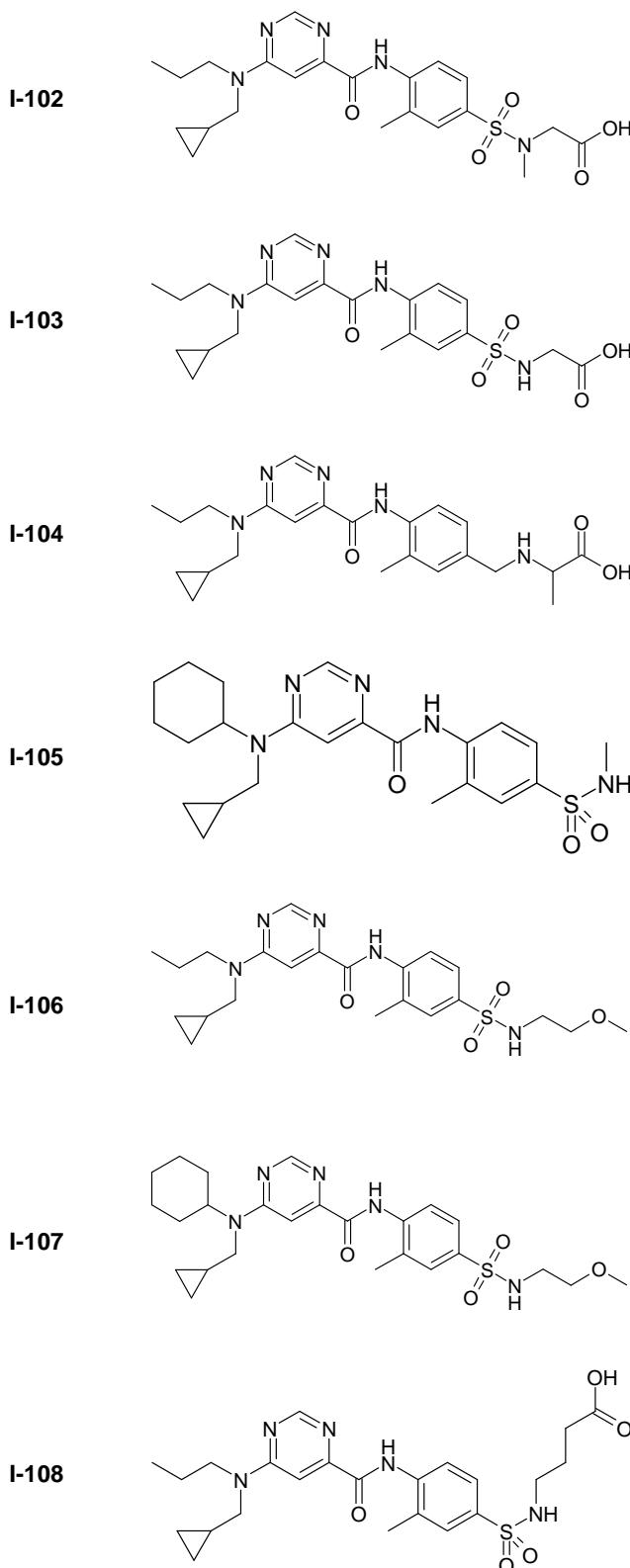


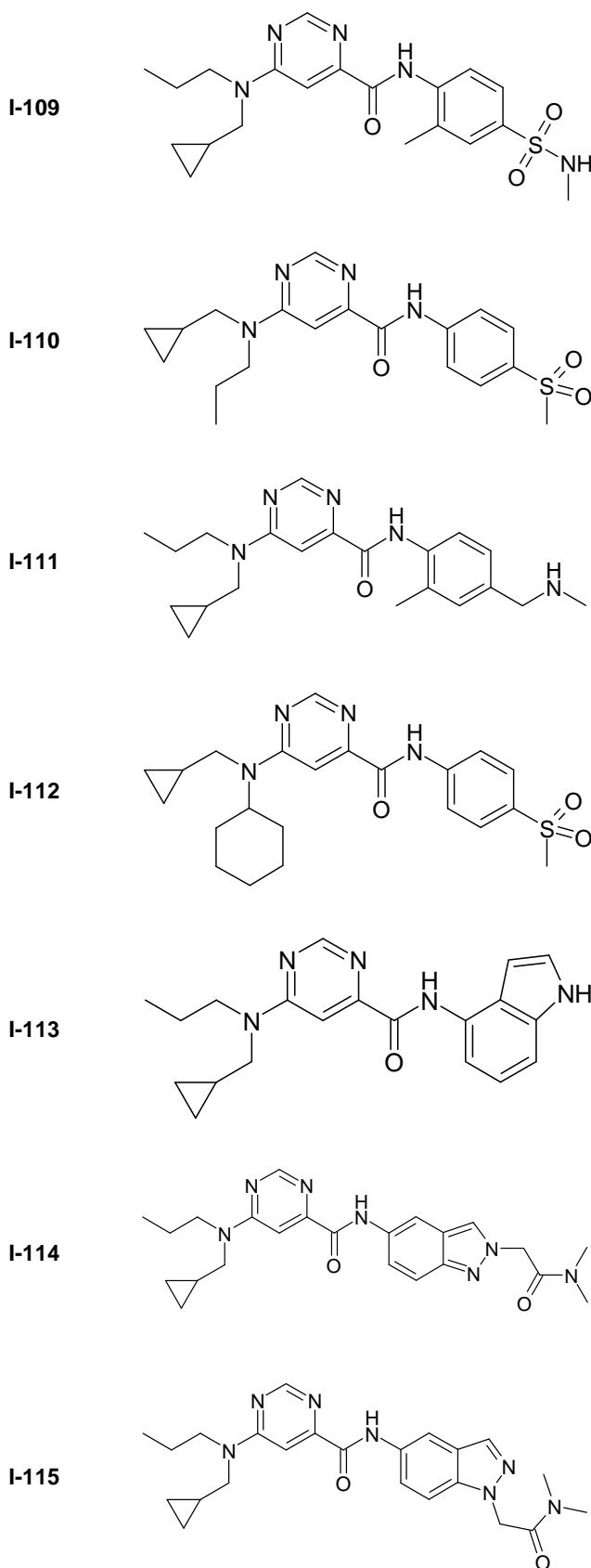


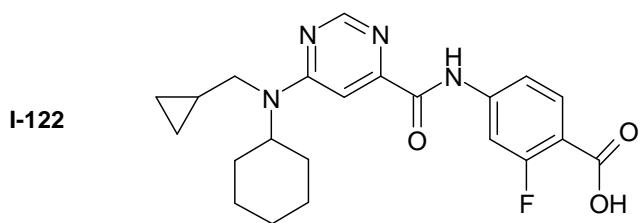
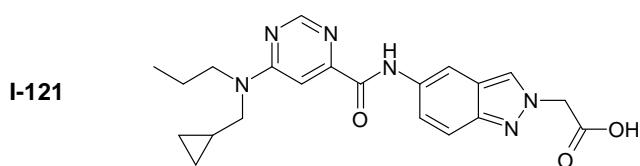
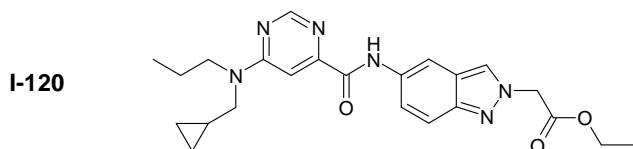
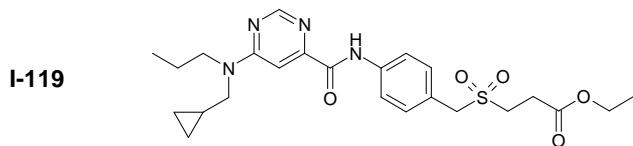
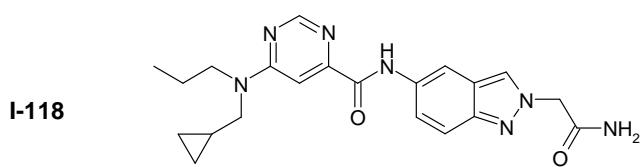
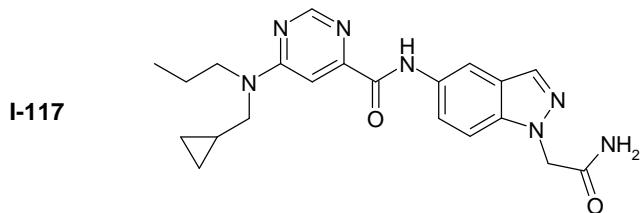
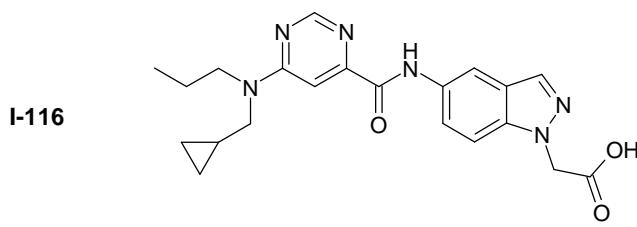


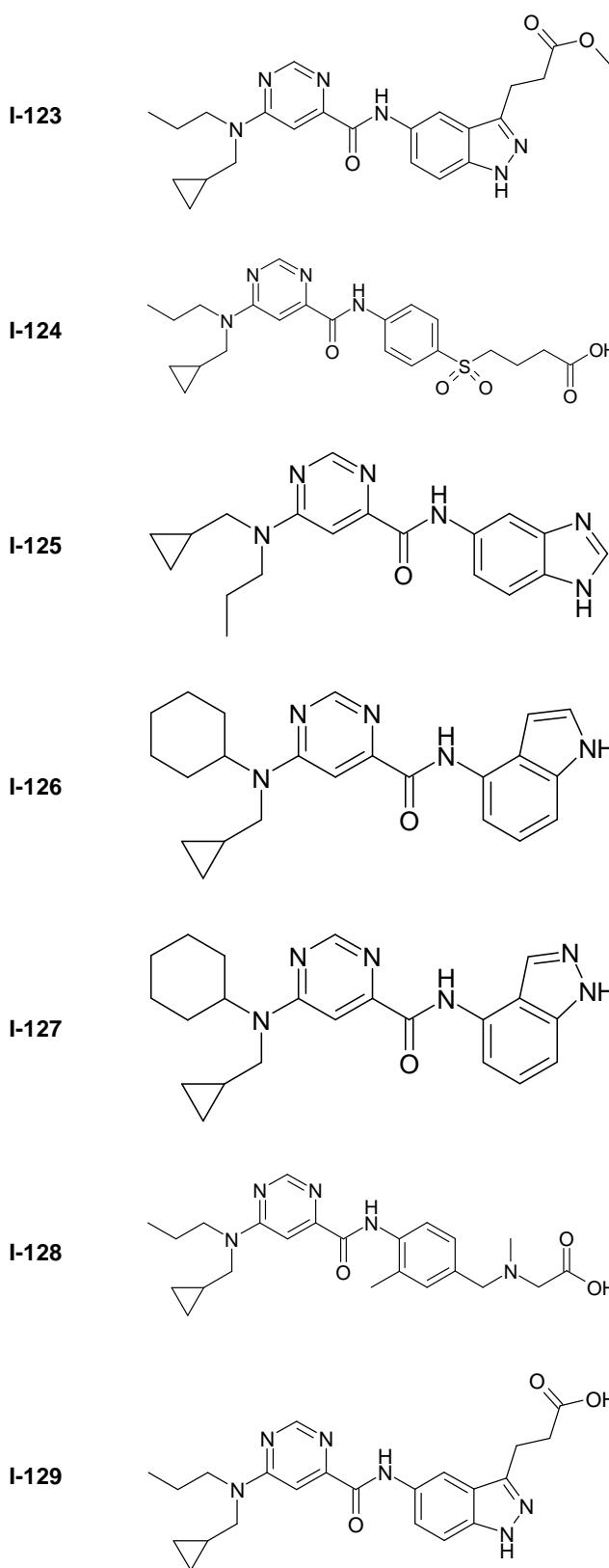


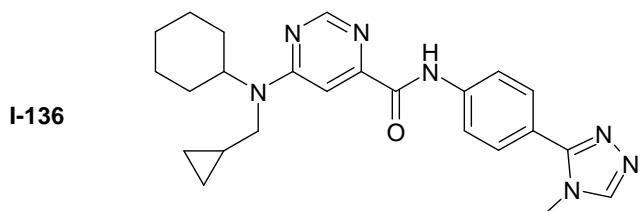
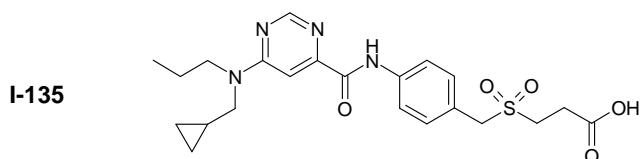
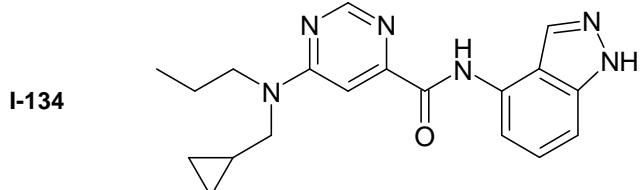
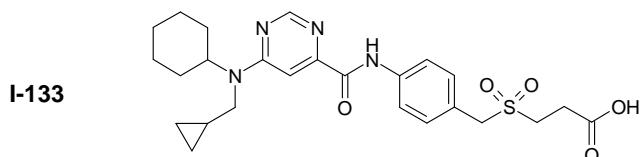
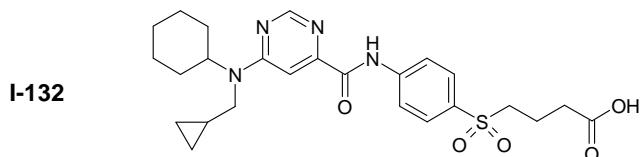
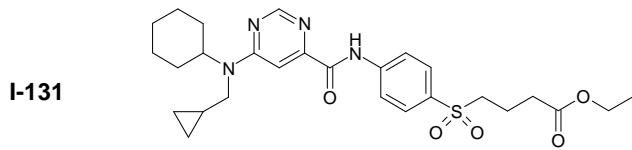
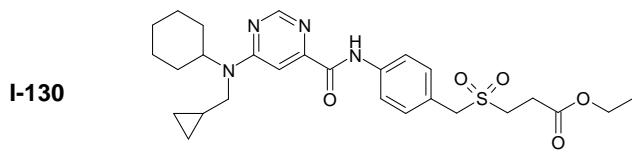


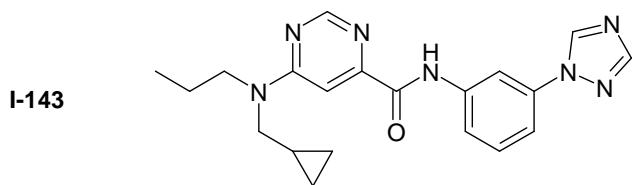
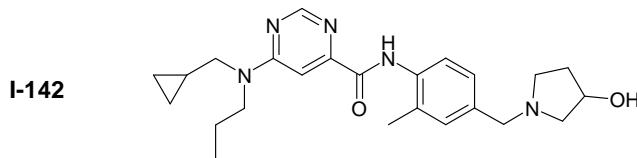
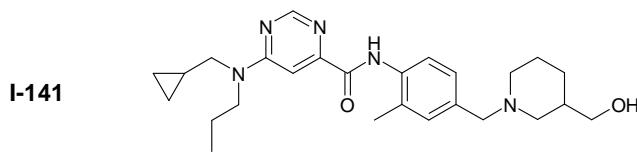
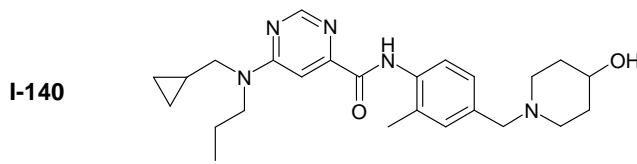
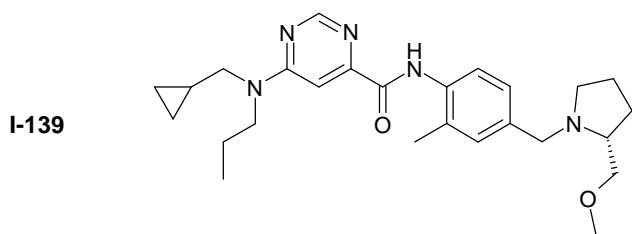
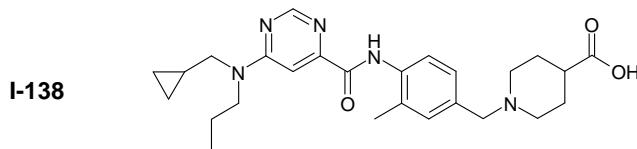
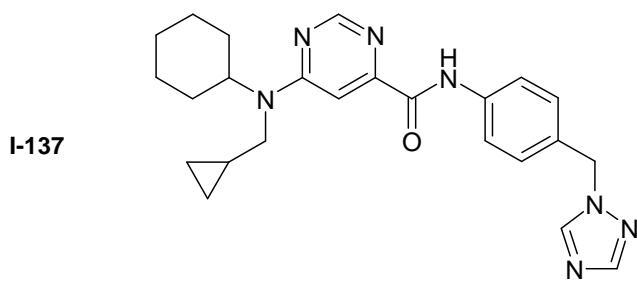


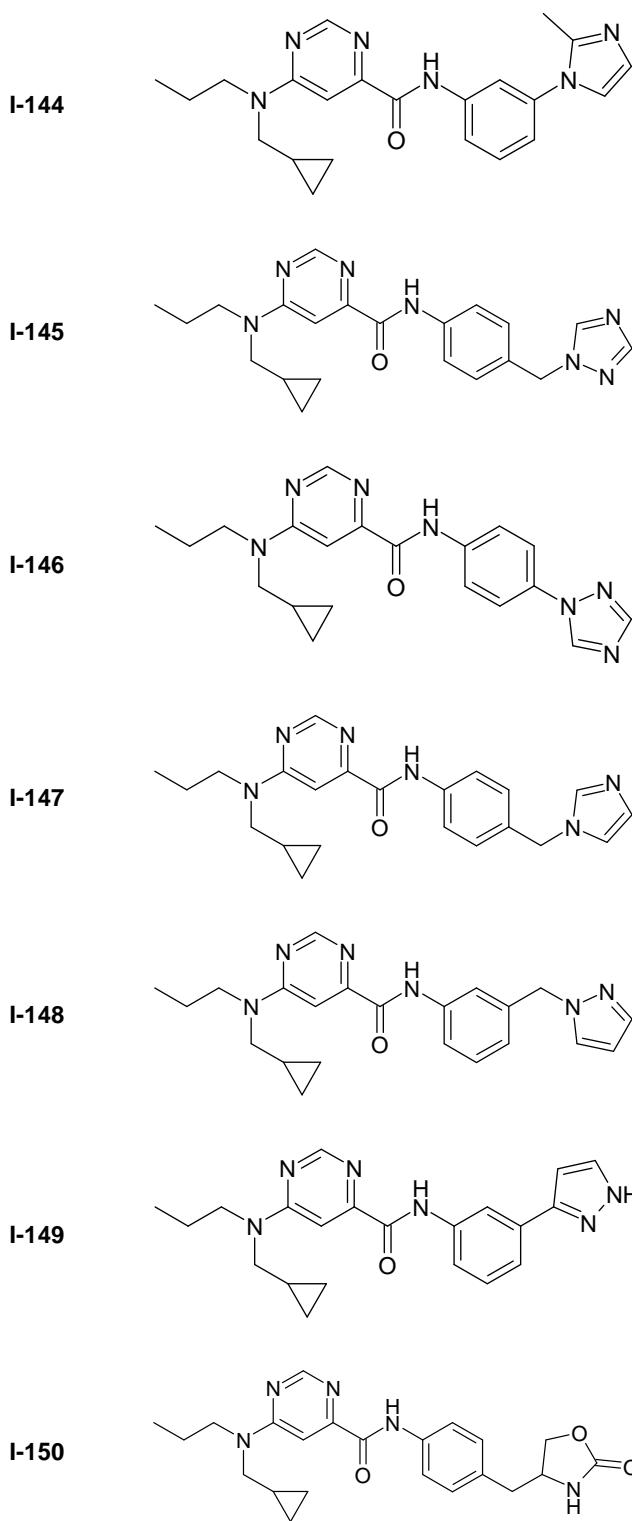


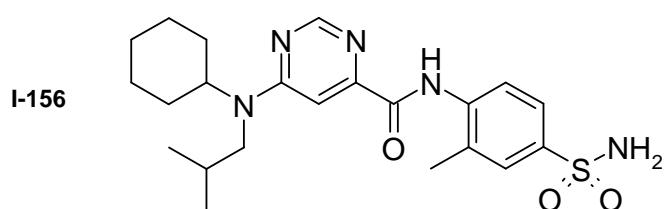
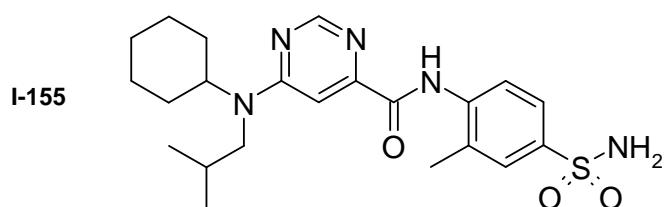
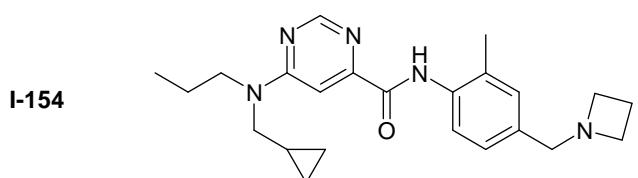
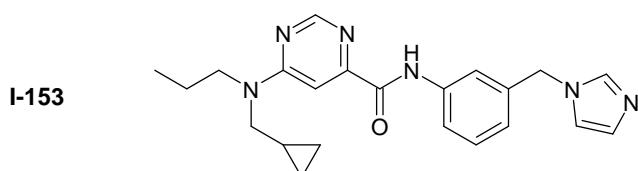
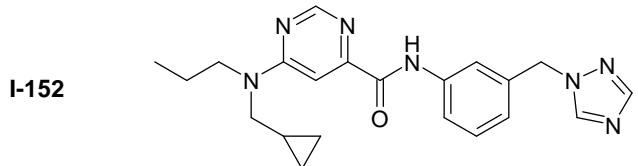
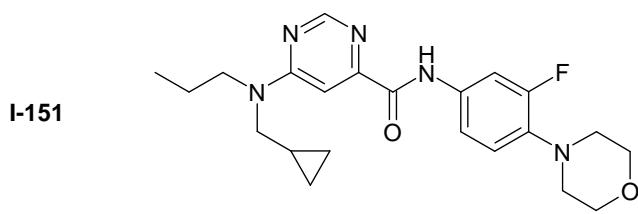


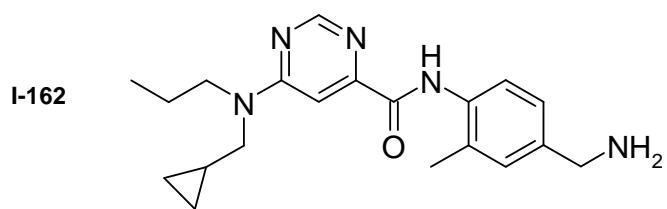
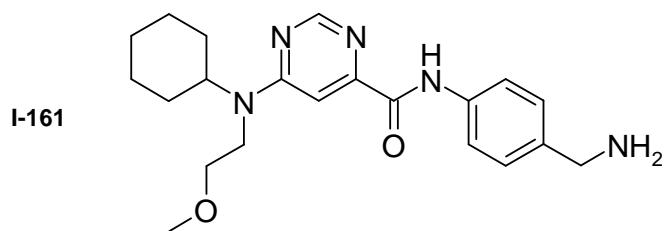
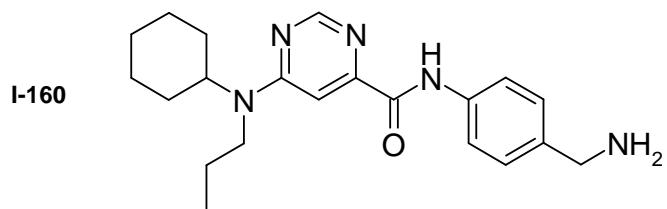
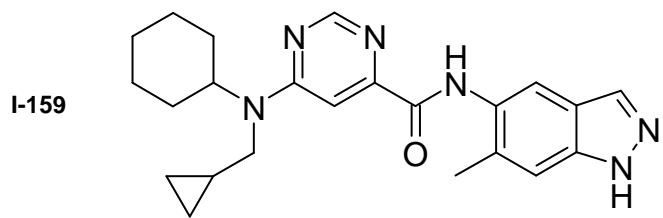
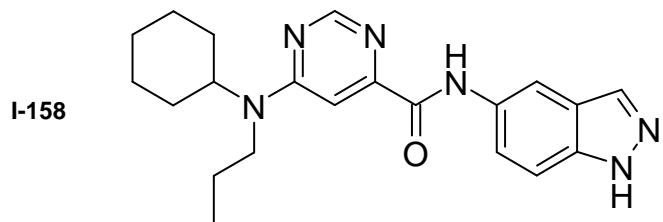
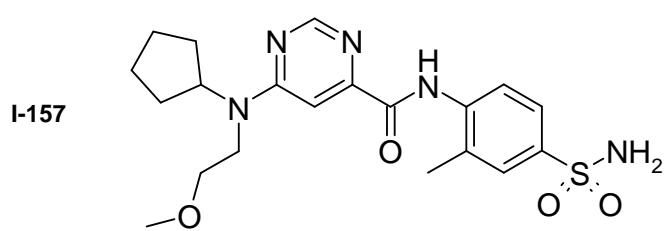


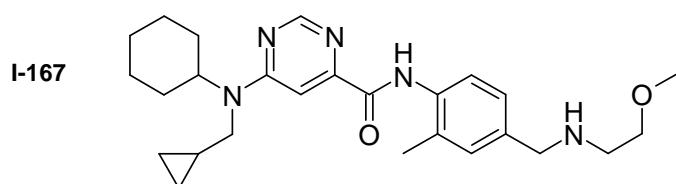
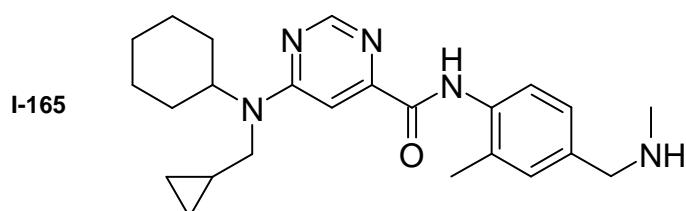
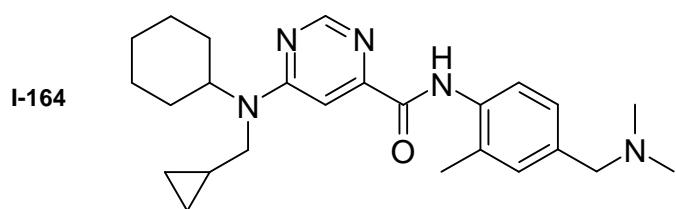
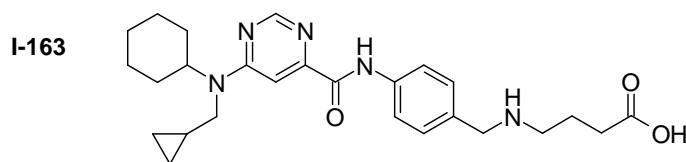


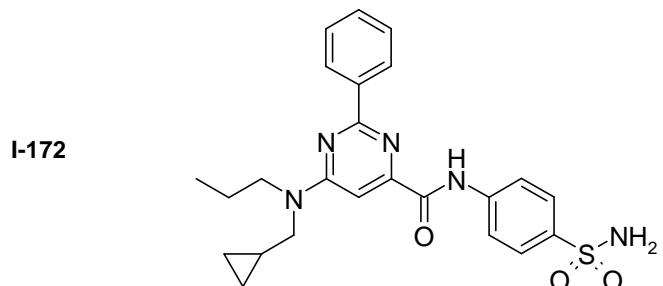
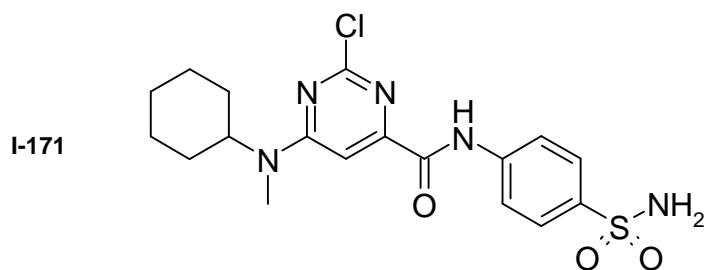
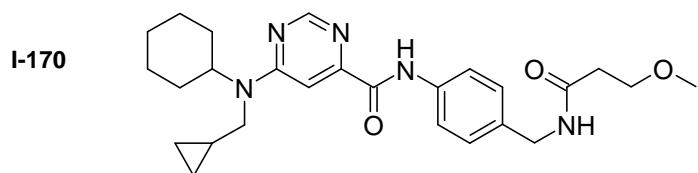
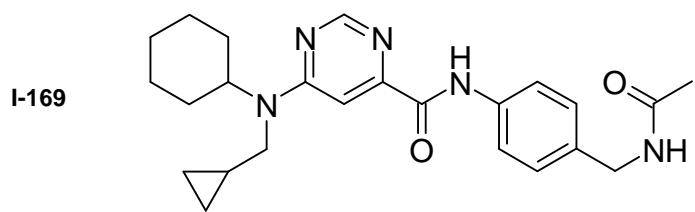
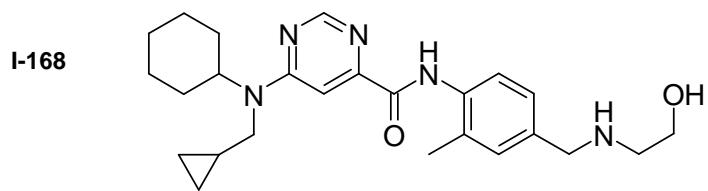


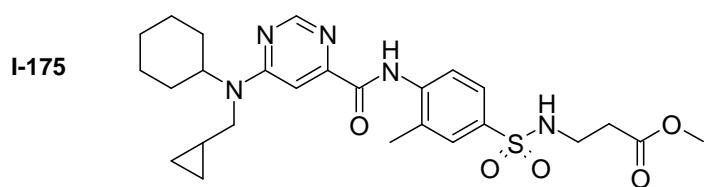
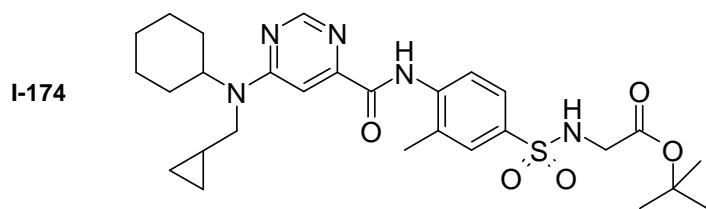
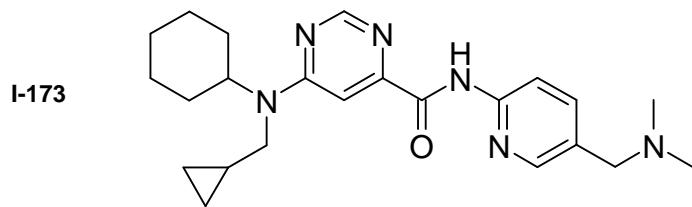




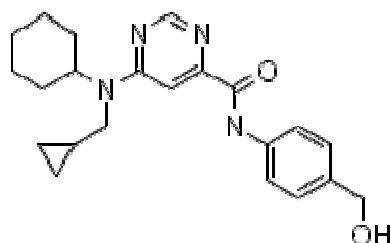




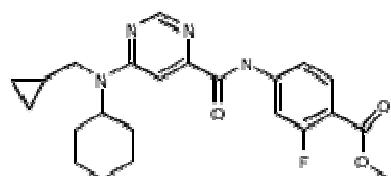




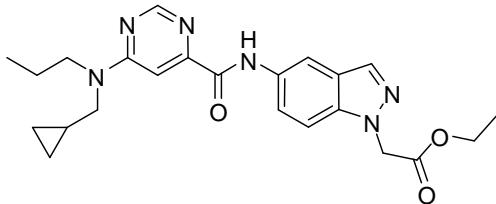
Compuesto intermedio 23



Compuesto intermedio 25



**Compuesto intermedio
39**



y los derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

En el caso de todos los radicales que aparecen más de una vez, como por ejemplo, R o R³, sus significados son independientes entre sí.

5 Anteriormente y más adelante, los radicales o parámetros R^a, R^b, R¹, R², R³, X, W, Q, R, A, Ar, Het y n tienen el significado indicado en la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

10 A indica alquilo, esté ramificado o no (lineal), y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

15 A indica preferiblemente muy en particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. A indica además (CH₂)_nO(CH₂)_nOR³, (CH₂)_nNR³(CH₂)₂N(R³)₂, especialmente (CH₂)₂O(CH₂)₂OR³ o (CH₂)₂NH(CH₂)₂N(R³)₂.

20 Alquilo indica una cadena de carbono lineal o ramificada con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquilo indica preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo.

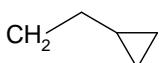
Cicloalquilo indica un alquilo cíclico de 3 a 8 átomos sustituido opcionalmente con alquilo. Cicloalquilo indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

25 Alquilcicloalquilo indica un alquilo C₁ a C₄ sustituido con cicloalquilo. Alkilcicloalquilo indica preferiblemente metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo o etilciclohexilo.

30 Cicloalquilalquileno indica preferiblemente ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno.

Alquileno es preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, y además alquileno ramificado.

35 R^a es preferiblemente A. R^b es preferiblemente cicloalquilo. Más preferiblemente, R^a es H o alquilcicloalquilo, preferiblemente

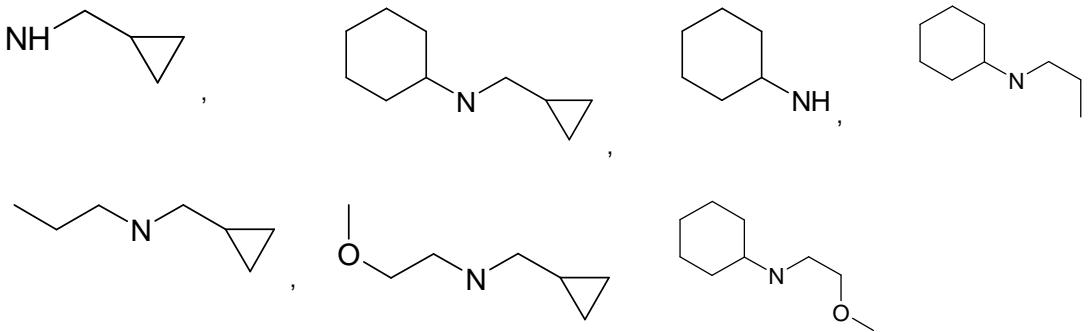


40 Uno de estos grupos R^a y R^b es preferiblemente n-alquilo, como n-propilo, o cicloalquilo, especialmente ciclohexilo.

R³ es preferiblemente H.

Hal es preferiblemente F, Cl o Br y especialmente Cl o Br.

45 X indica preferiblemente NR^aR^b. X es preferiblemente uno de los siguientes grupos:



W es preferiblemente CO.

Q es preferiblemente NR³. Si Q es NR³, R³ en NR³ es preferiblemente H.

5 R¹ y R² son preferiblemente H.

n es preferiblemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y más preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4.

R indica preferiblemente Ar o Het.

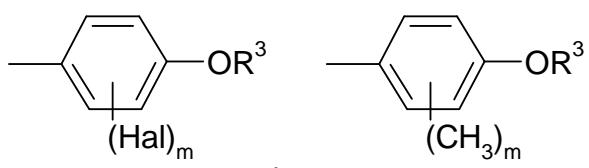
10 Un anillo carbocíclico aromático indica preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo.

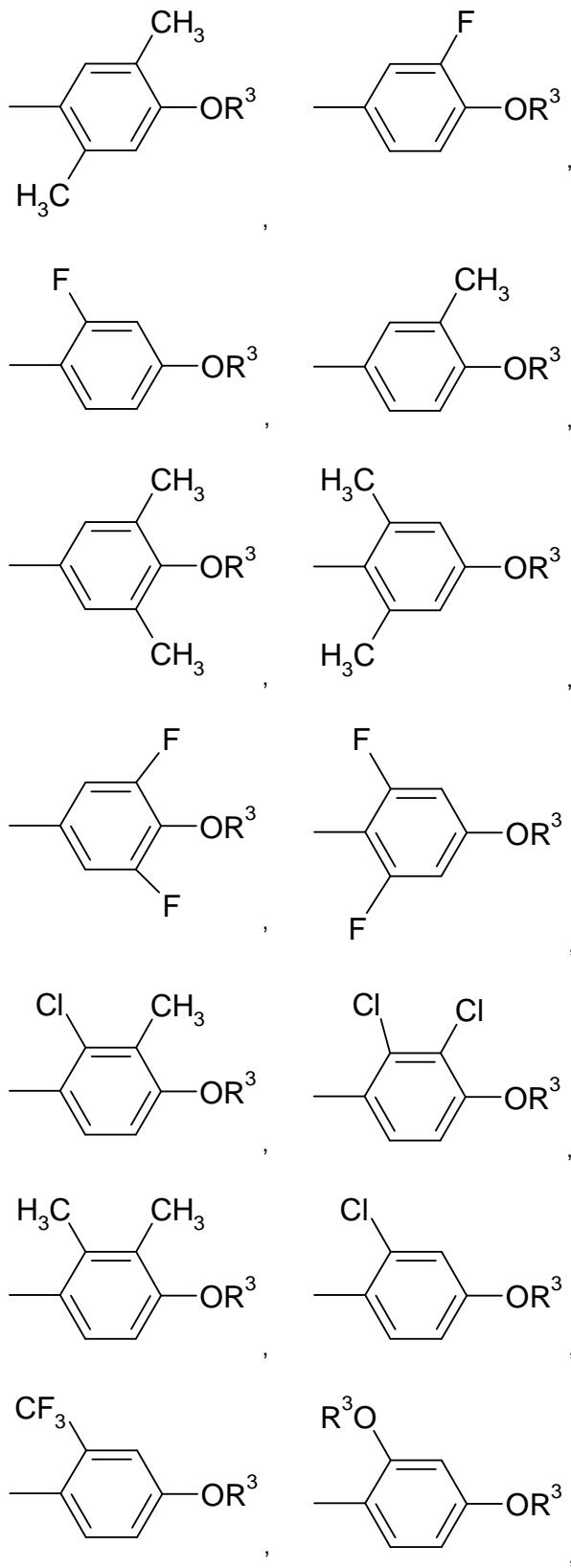
Ar indica, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etylfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxyfenilo, o-, m- o p-eticarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimethylaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etylamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-chlorofenilo, o-, m- o (metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfoni)fenilo o-, m- o p-amino-sulfanil-fenilo, o-, m- o p-fenoxifenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidoenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

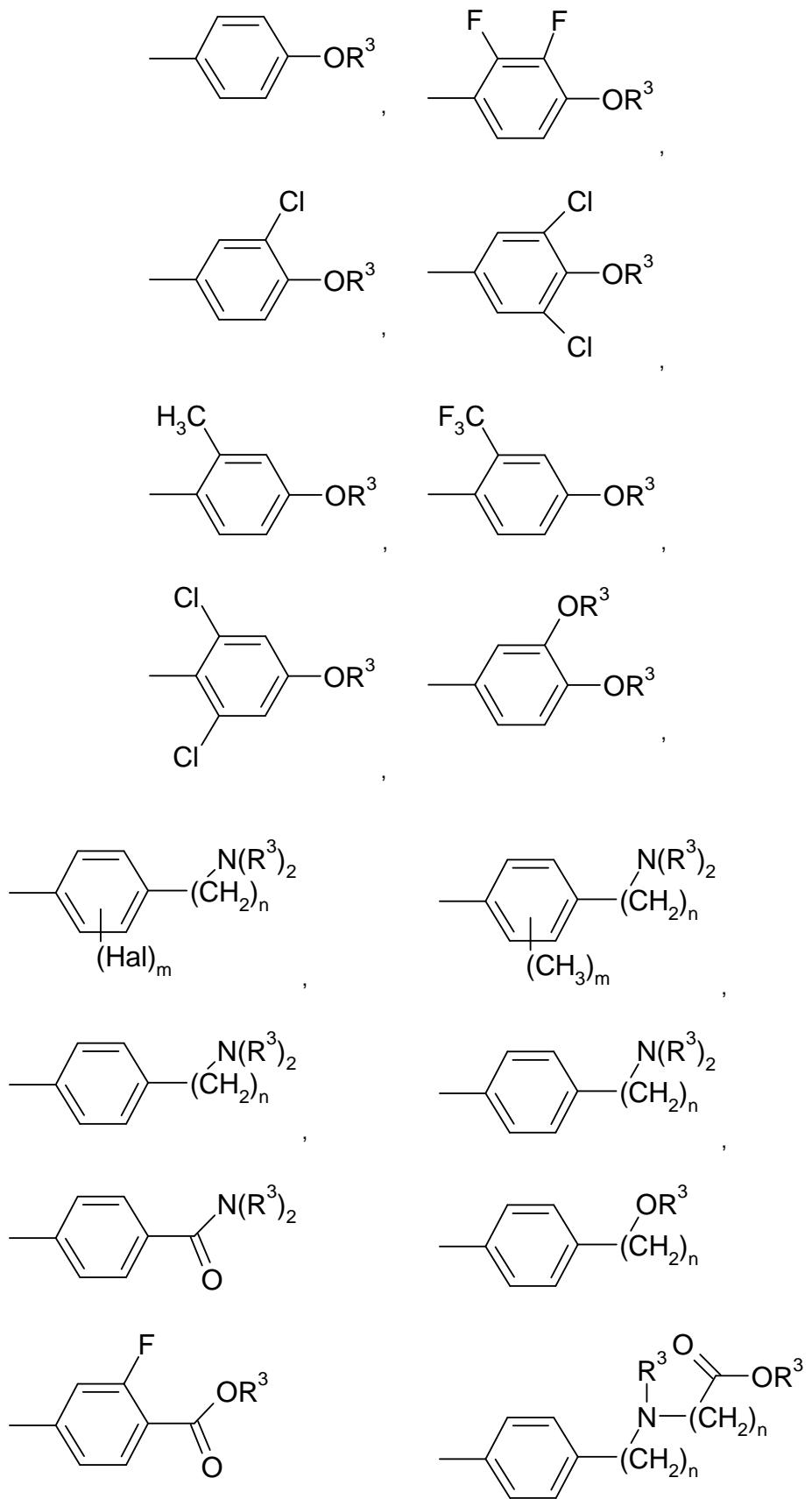
30 Ar indica preferiblemente, por ejemplo, fenilo que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR³, SO₂NHA, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)_n-Het, SO₂A, COOR³ y/o CN. Si Ar es fenilo, está sustituido preferiblemente en posición para. Ar está sustituido preferiblemente con un grupo aminosulfonilo o hidroxilo.

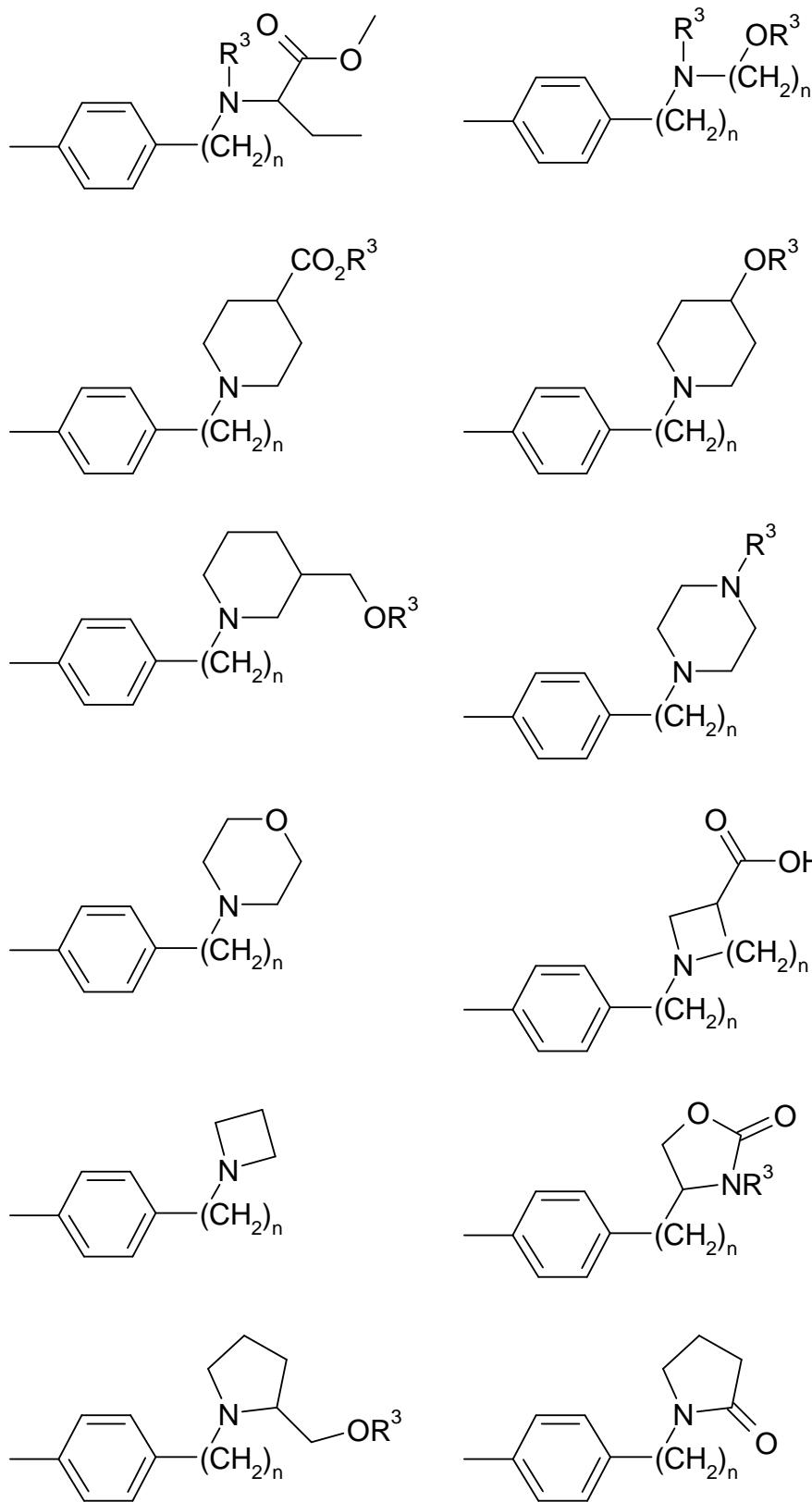
35 Ar indica preferiblemente en particular, por ejemplo, fenilo que no está sustituido o está monosustituido o disustituido con Hal, A, OA, OH, SO₂A, SO₂NHA, SO₂NH₂, NHSO₂A, COOR³ y/o CN, como por ejemplo, 2-metilsulfonilfenilo, 2-aminosulfonilfenilo, fenoxifenilo, 2, 3 o 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-etoxyfenilo, 2-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-eticarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 4-carboxifenilo o 4-aminocarbonilfenilo, 4-hidroxifenilo o 4-aminosulfonilfenilo.

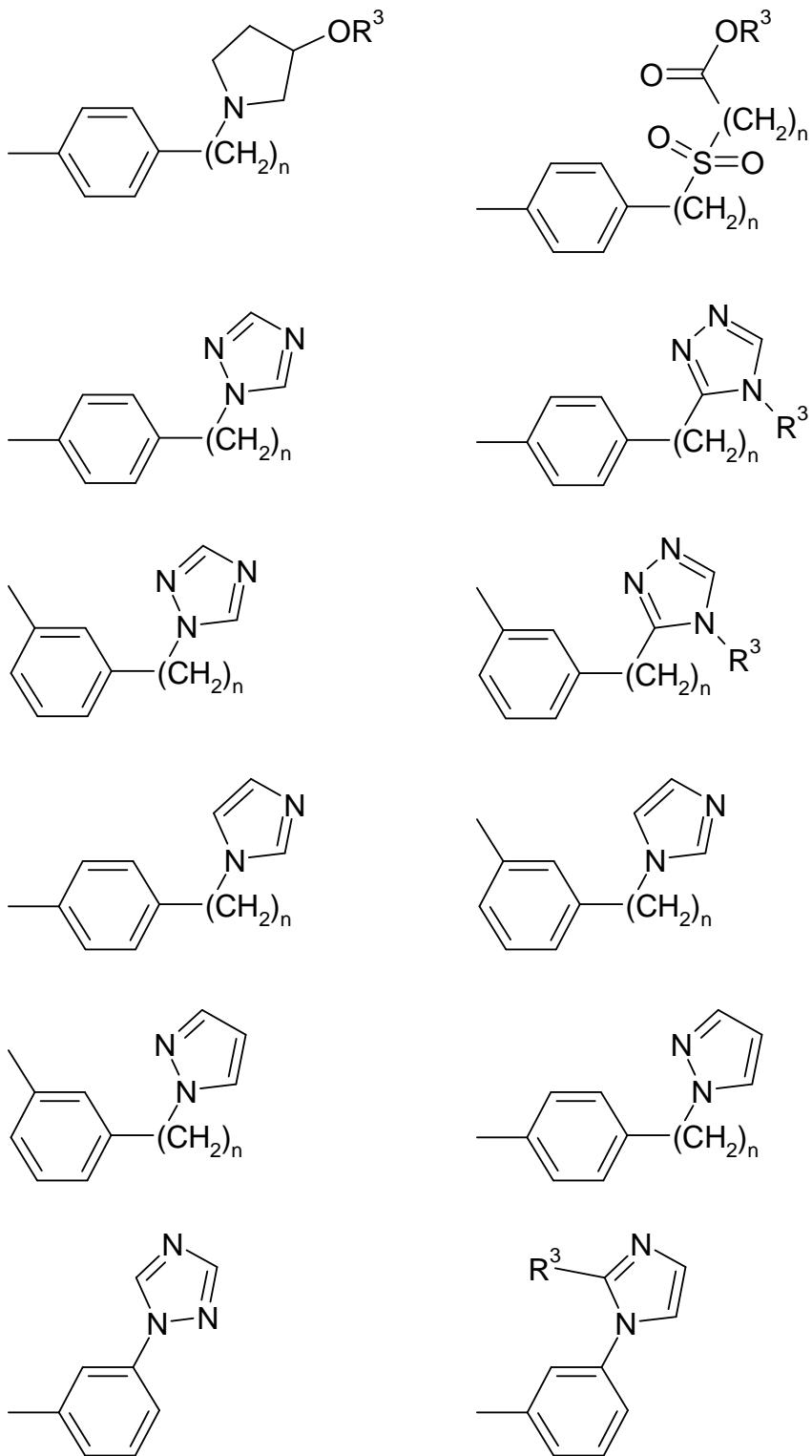
40 Ar muy en particular indica preferiblemente uno de los siguientes grupos:

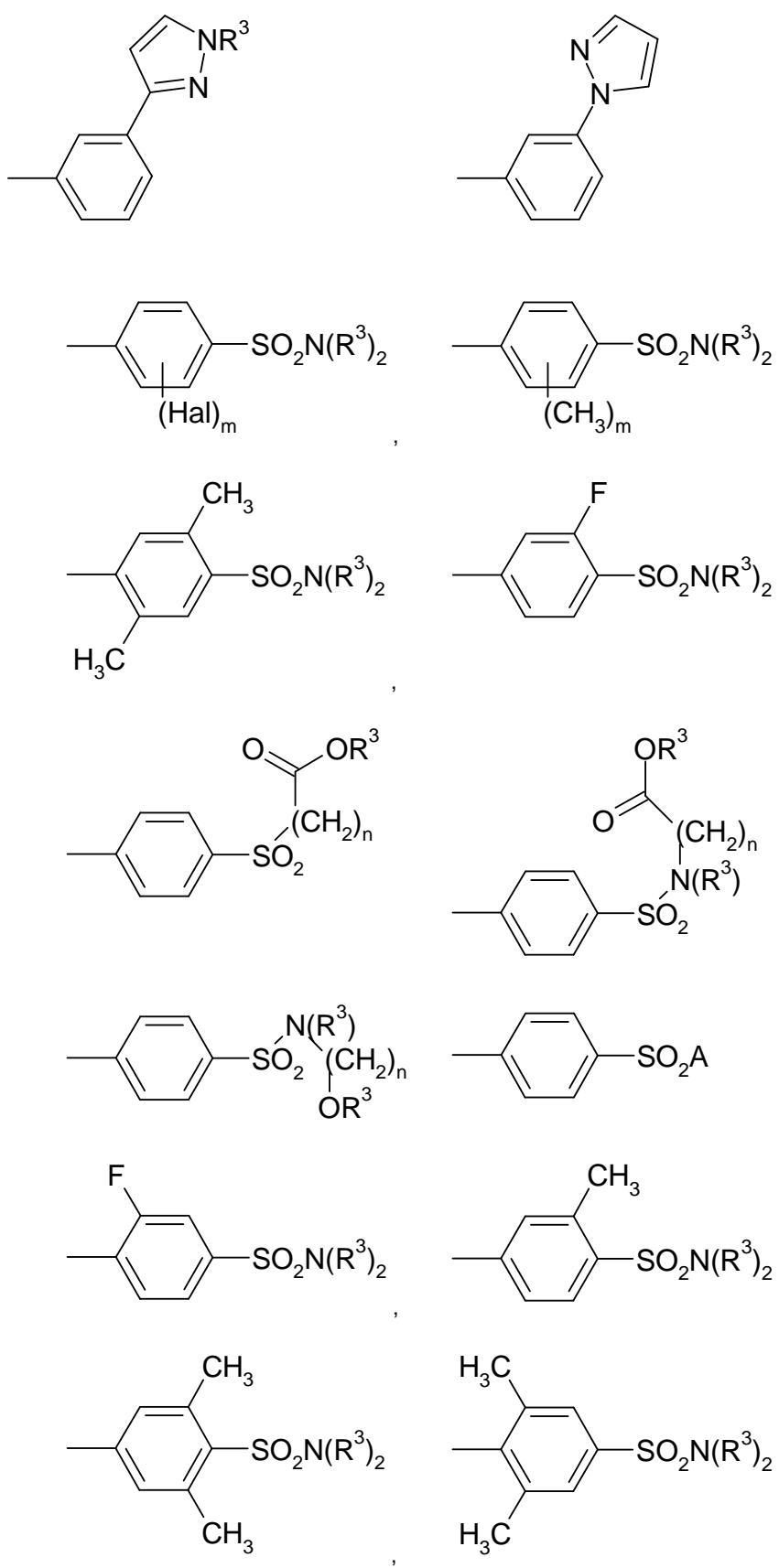


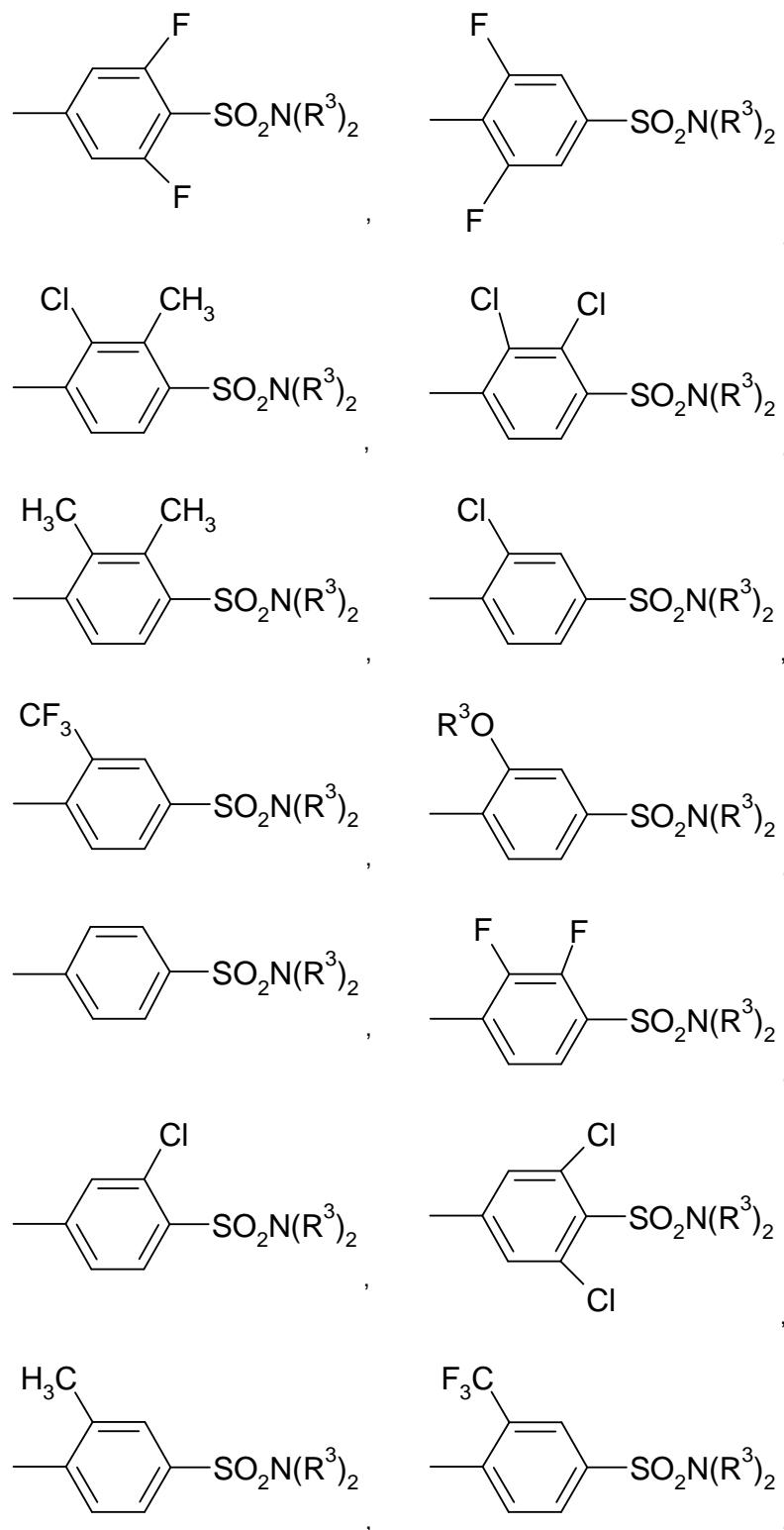


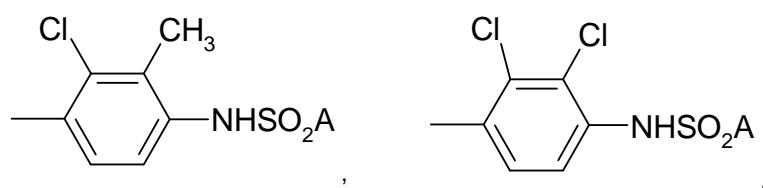
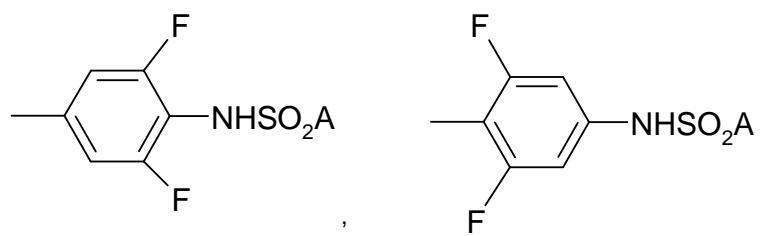
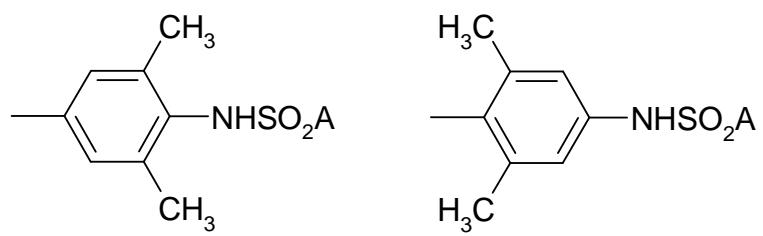
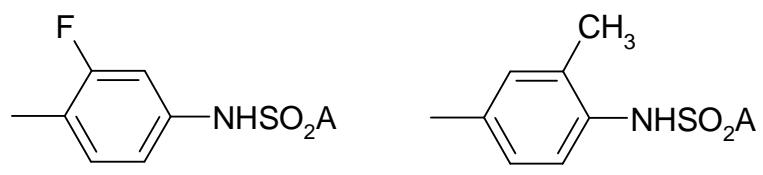
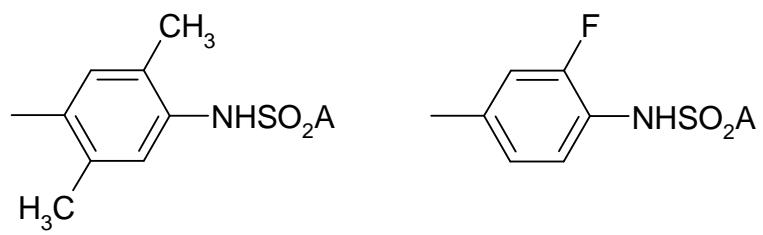
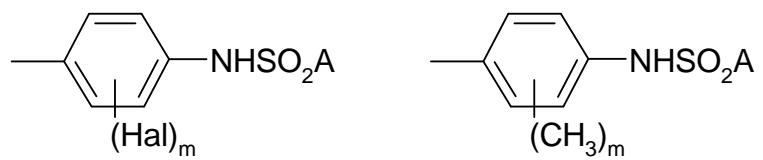
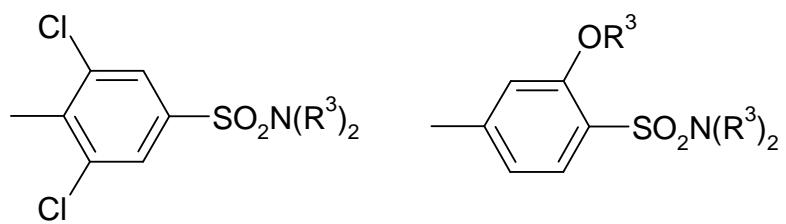


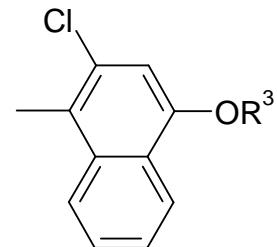
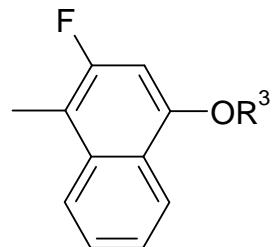
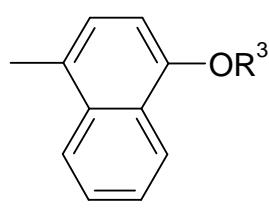
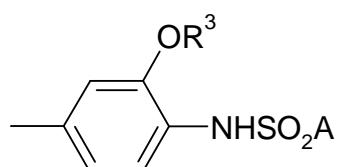
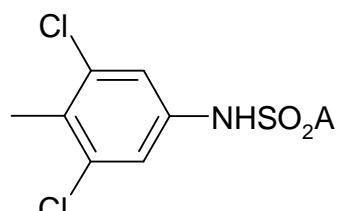
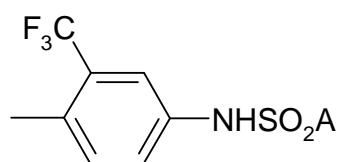
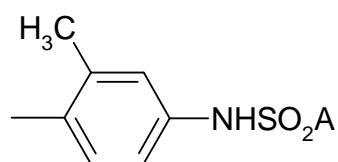
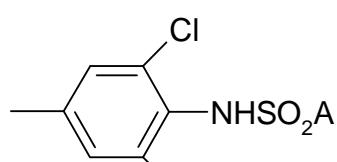
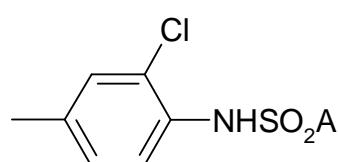
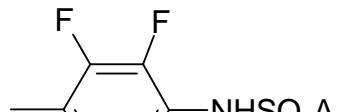
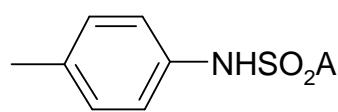
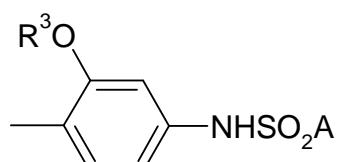
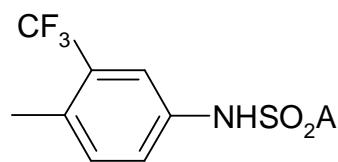
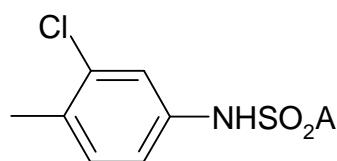
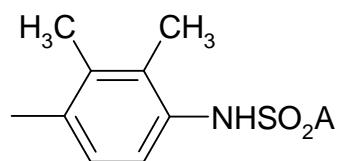


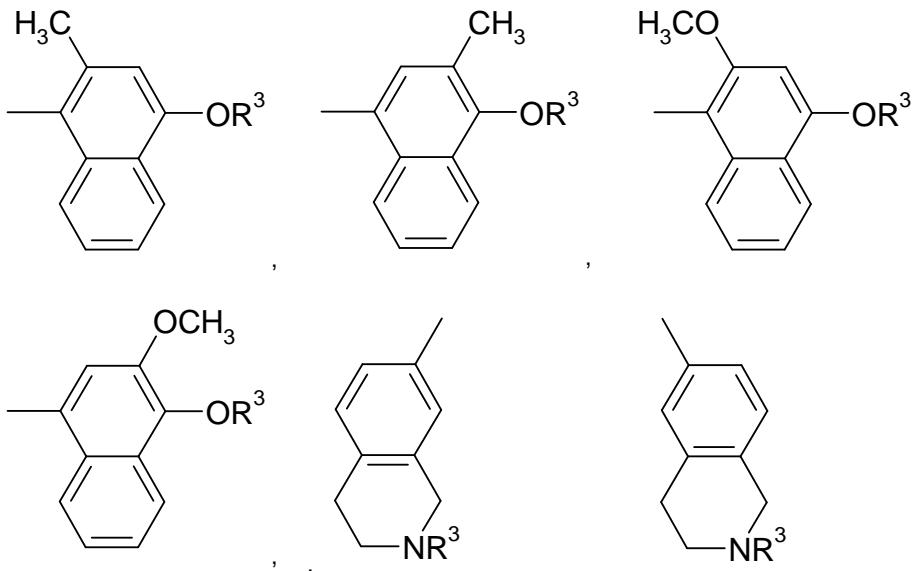










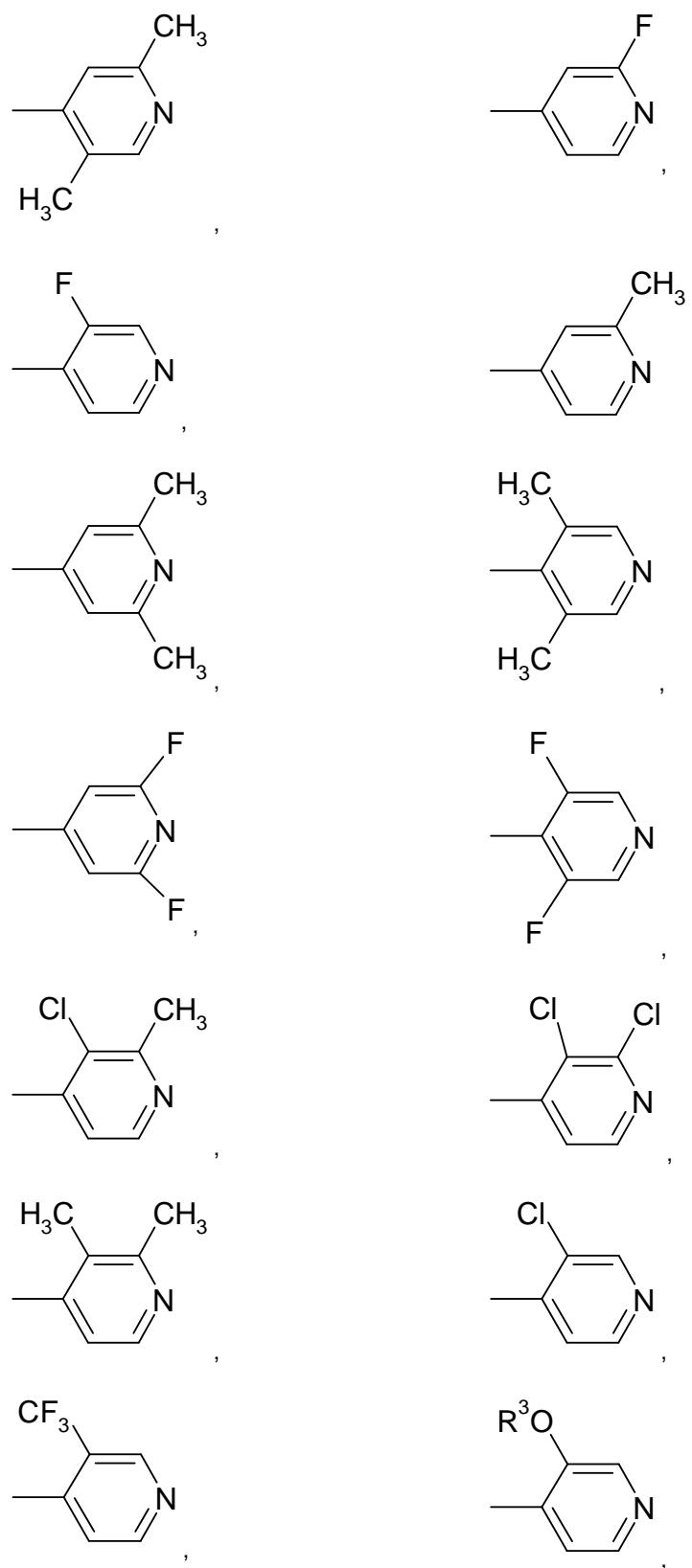


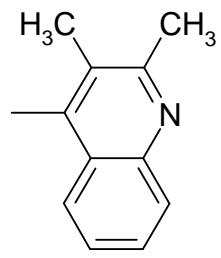
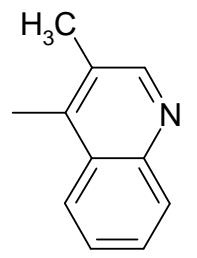
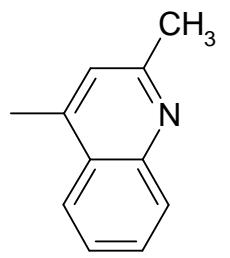
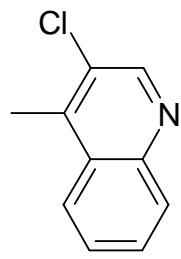
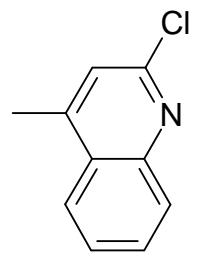
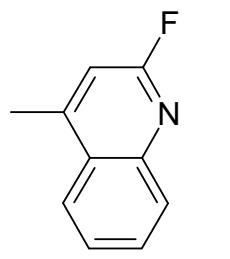
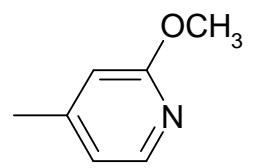
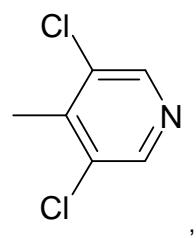
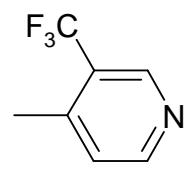
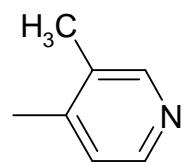
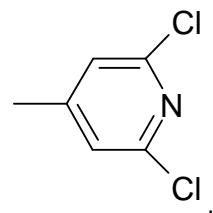
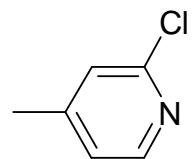
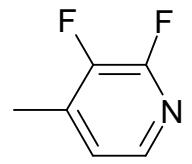
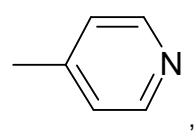
donde m es 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2 o 3; R³ es como se define anteriormente y preferiblemente indica H; y A es como se define anteriormente.

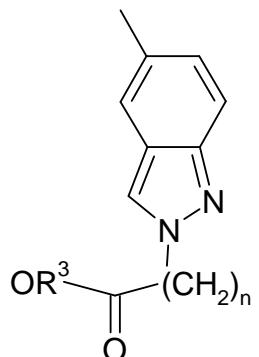
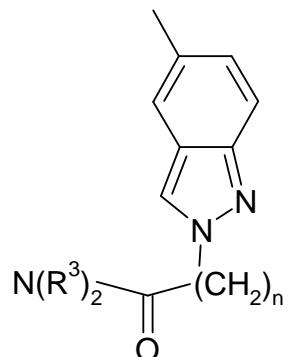
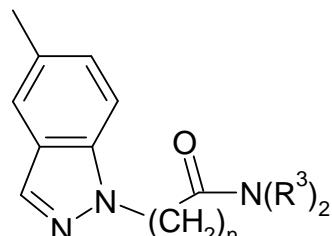
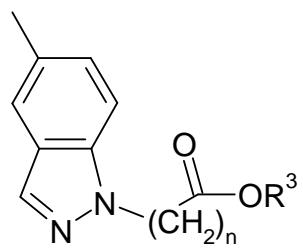
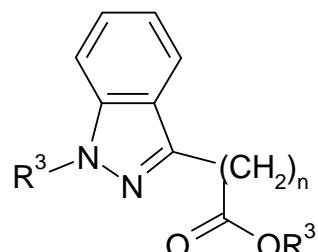
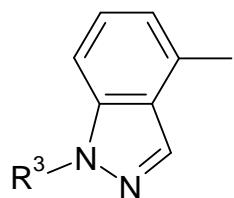
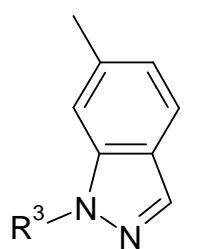
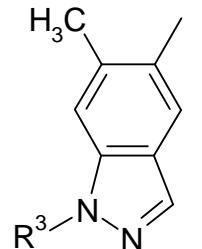
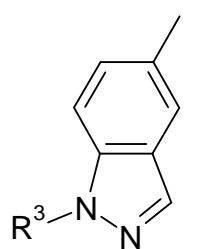
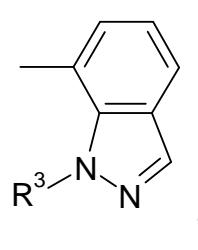
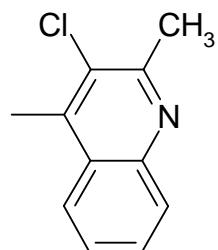
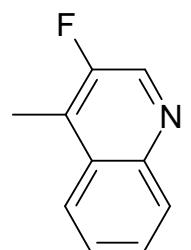
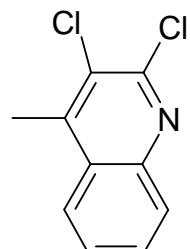
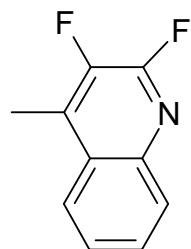
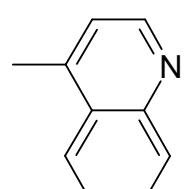
- Het es preferiblemente un sistema de anillo de 6 a 14 átomos e indica, no admitiendo sustituciones adicionales, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4 o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, indazolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benz-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxano-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.
- Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.
- Het puede por tanto indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u 8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 83,4-dihidro-2H-benz-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

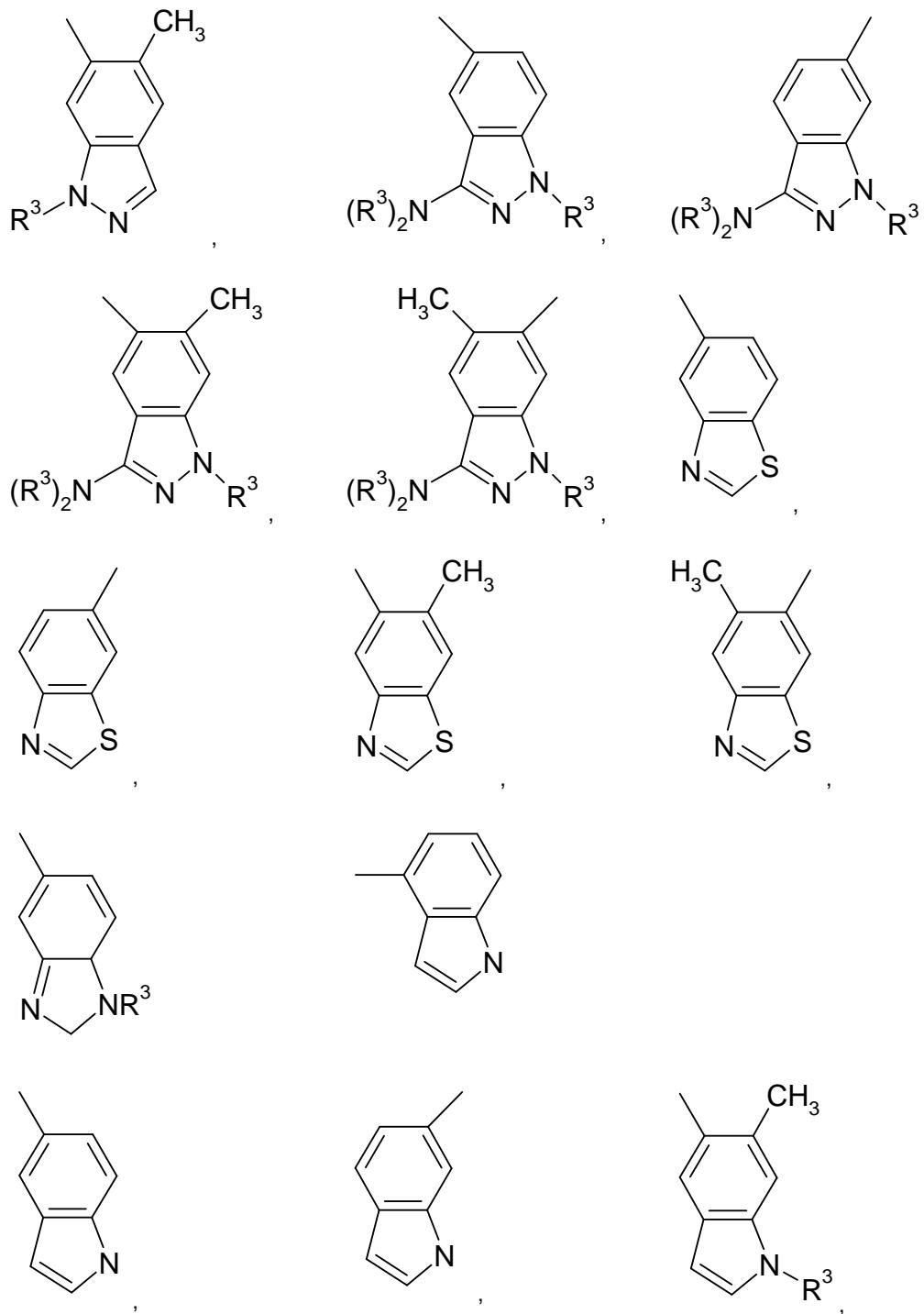
Het muy en particular indica uno de los siguientes grupos:

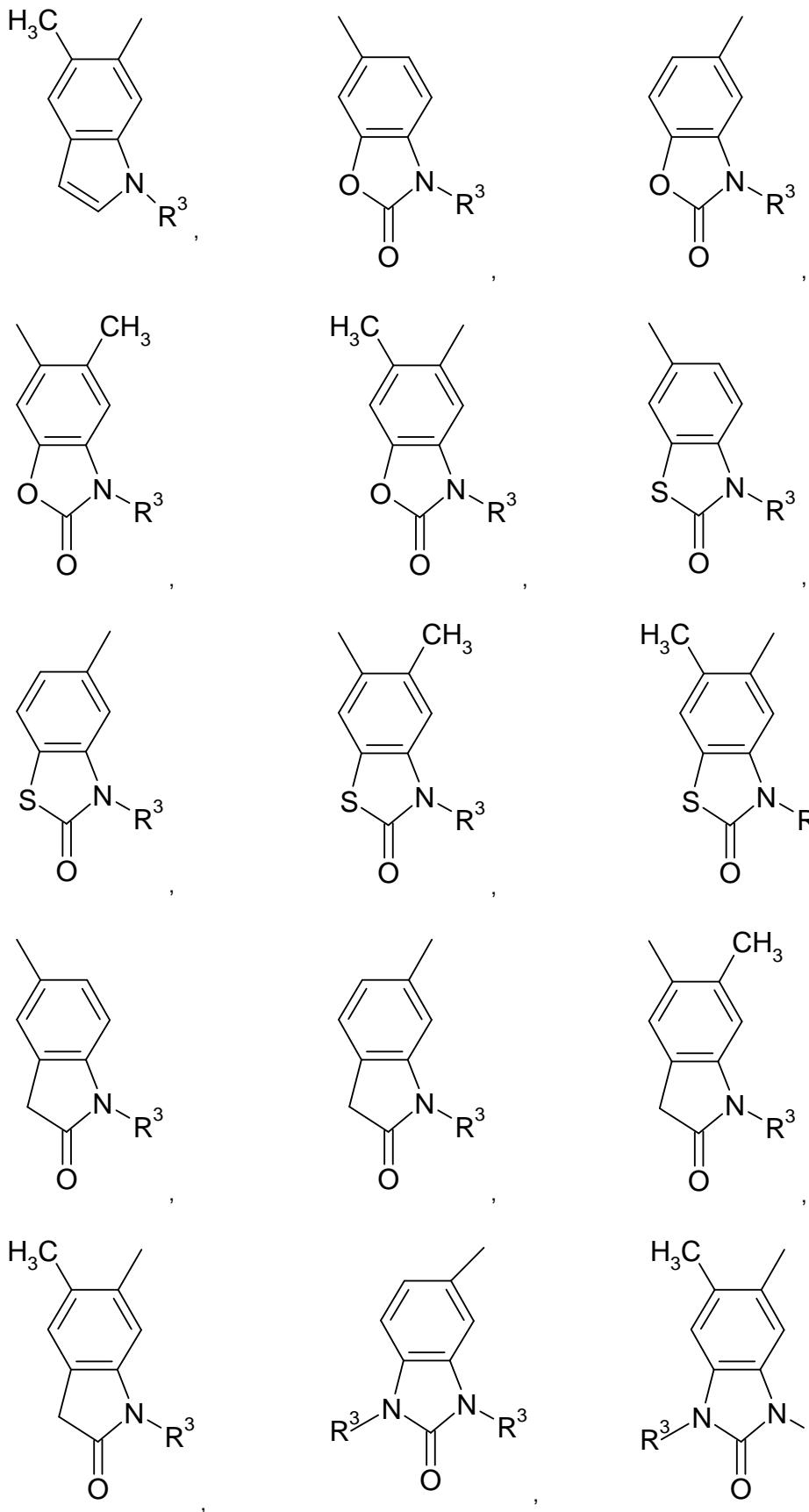


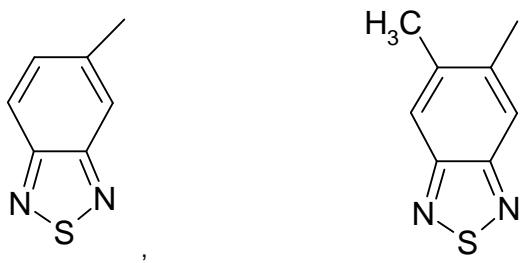












donde m es 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2 o 3 y R^3 se define como anteriormente e indica preferiblemente H.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros de quiralidad y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I cubre todas estas formas.

5 En consecuencia, la invención se refiere, en particular, al uso de aquellos compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden estar expresados por las siguientes subfórmulas la a Iq, que conforman la fórmula (I) y en las los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado bajo la fórmula (I), pero en las que

10 en la R indica un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico con 0 a 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o está monosustituido o disustituido por Hal, aminosulfonilo, metilo, hidroxilo, 15 alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, CF_3 , OCF_3 , SO_2NHA , aminometilo, hidroxialquilaminosulfonilo, aminoalquilaminosulfonilo y/o CONH_2 , donde A es como se define anteriormente.

20 en Ib R es fenilo, piridilo, quinolin-4-ilo, naftilo, preferiblemente 4-aminosulfonilo-2-metil-fenilo, 4-aminosulfonilo-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-2-metil-fenilo, 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-cloro-4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-naftilo, quinolin-4-ilo, 4-hidroxi-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo o 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 4-(2-hidroxietil)aminosulfonil-fenilo, 4-(2,3-dihidroxipropil)aminosulfonil-fenilo, 4-(2-metoxietil)aminosulfonil-fenilo, 4-(etilaminosulfonil)-fenilo, 1H-indazol-5-ilo, 6-metil-1H-indazol-5-ilo, 4-(aminometil)fenilo, 4-(aminocarbonil)fenilo o 4-(2-hidroxietil)fenilo sustituido o no sustituido.

25 en Id W indica $\text{C}=\text{O}$,

en le Q indica NR^3 ,

en If R^1 y R^2 indican H,

30 en Ig X indica NR^aR^b ,

en Ih X es NR^aR^b ,

35 R^a es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R^b es cicloalquilo,

R se selecciona entre 4-aminosulfonilo-2-metil-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-(2-hidroxietil)aminosulfonil-fenilo, 4-(2,3-dihidroxipropil)aminosulfonil-fenilo, 4-(2-metoxietil)aminosulfonil-fenilo y 4-(etilaminosulfonil)-fenilo,

W es CO_3 ,

40 Q es NR^3 ,

R^1 y R^2 son H,

en li X es NR^aR^b ,

45 R^a es alquilo,

R^b es cicloalquilo o alquilo,

R se selecciona entre 4-hidroxi-fenilo y 4-hidroxi-2-metil-fenilo,

W es CO_3 ,

Q es NR^3 ,

50 R^1 y R^2 son H,

en lk X es NR^aR^b ,

55 R^a es hidrógeno o alquilo,

R^b es alquilo o cicloalquilo,

R se selecciona entre 1H-indazol-5-ilo y 6-metil-1H-indazol-5-ilo,

W es CO_3 ,

Q es NR³,
R¹ y R² son H,

		X es NR ^a R ^b ,
5	en II	R ^a es alquilo, R ^b es alquilo o cicloalquilo, R es 4-(aminometil)fenilo, W es CO ₃ , Q es NR ³ ,
10		R ¹ y R ² son H,
		X es NR ^a R ^b ,
15	en Im	R ^a es hidrógeno, R ^b es cicloalquilo, R se selecciona entre 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-cloro-4-hidroxi-fenilo y 4-hidroxi-2-metil-fenilo, W es CO ₃ , Q es NR ³ ,
20		R ¹ y R ² son H,
25	en In	X es NR ^a R ^b , R ^a es hidrógeno, R ^b es alquilo, R es 4-hidroxi-naftilo, W es CO ₃ , Q es NR ³ ,
30		R ¹ y R ² son H,
35	en lo	X es NR ^a R ^b , R ^a es hidrógeno o alquilo, R ^b es alquilo, R se selecciona a partir de quinolin-4-ilo y piridin-4-ilo, W es CO ₃ , Q es NR ³ ,
40		R ¹ y R ² son H,
45	en Ip	X es NR ^a R ^b , R ^a es alquilo, R ^b es alquilo o cicloalquilo, R es 4-(aminocarbonil)fenilo, W es CO ₃ , Q es NR ³ ,
50		R ¹ y R ² son H,
55	en Iq	X es NR ^a R ^b , R ^a es hidrógeno, R ^b es alquilo, R se selecciona entre 4-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo y 4-(2-hidroxietil)fenilo, W es CO ₃ , Q es NR ³ ,
60		R ¹ y R ² son H,

y los solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

- 65 Los compuestos de formula I y también los materiales de partida para la preparación de los mismos se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.
- 60 Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3^a edición 1999.
- También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aislen a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula I son conocidos en general. Si son nuevos pueden prepararse, sin embargo, mediante métodos conocidos *per se*.

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Sales y otras formas farmacéuticas

Los compuestos mencionados de fórmula (I) se pueden usar en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se preparan, en su mayor parte, por métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido sódico o de potasio y propóxido sódico o de potasio; hidruros alcalinos, como hidruro sódico o de potasio; y varias bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. Se incluyen igualmente las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, como sulfato, nitrato o fosfato y similares y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benceno-sulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanfor-sulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentano-propionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetonato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin embargo, esto no representa restricción alguna. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir usando preferiblemente técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales básicas de los compuestos de fórmula (I) se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, sin embargo, esto no pretende representar restricción alguna. De las sales mencionados anteriormente, se da preferencia a las sales de amonio; de las sales de metales alcalinos a las de sodio y potasio, y de las sales de metales alcalinotérreos a las de calcio y magnesio. Entre las sales de compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, clorprocaina, colina, N,N'-dibencil-etilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolino, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), sin embargo, esto no pretende suponer restricción alguna.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos se pueden hacer cuaternarios usando agentes como haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_{1-4}), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10-18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo y haluros de

arilalquilo (C_{1-4}), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Se pueden preparar tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles utilizando dichas sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotonato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, sin embargo, esto no pretende representar restricción alguna.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo cual induce la formación de la sal de una forma convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de forma convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas en cuanto a las propiedades físicas, como su solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de base libres.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos de fórmula (I) se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, lo cual induce la formación de la sal de una forma convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de forma convencional. Las formas de ácido libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas en cuanto a las propiedades físicas, como su solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácido libres.

Si un compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula (I) abarca también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, sin embargo, esto no pretende representar restricción alguna.

Con respecto a lo establecido anteriormente, se puede ver que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en este contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo usado previamente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacínética deseada que no tenía previamente y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los compuestos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por los expertos en la materia o incluso empleadas como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos protegidos en N adecuados (p. ej., N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los distintos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), en combinación con al menos un principio activo farmacéutico adicional, preferiblemente medicamentos usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple como cladribina u otro coagente, como nterferón, por ejemplo nterferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuestos que mejoran la función vascular. Estos medicamentos adicionales, como

interferón beta, pueden administrarse de forma concomitante o secuencial, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular u oral.

Estas composiciones se pueden usar como medicamentos en medicina humana y veterinaria.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parciales, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso generalmente conocido en la técnica farmacéutica.
- 10 15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (como bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (como bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (como subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Dichas formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo combinando el principio activo con los excipientes o adyuvantes.
- 20 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, como por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- 30 35 De este modo, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente que constituye el principio activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se pueden preparar triturando el compuesto hasta un fino tamaño adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como almidón o manitol. Del mismo modo puede contener un saborizante, conservante, dispersante y colorante.
- 40 45 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y cargando cápsulas de gelatina conformadas con la mezcla. Se pueden añadir a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silílico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de carga. Del mismo modo, se puede añadir un disgregante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de tomar la cápsula.
- 50 55 60 65 Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar a la mezcla igualmente aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes, adecuados. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, goma de acacia, de tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los lubricantes usados en estas formas de administración se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los disgregantes se incluyen, sin estar restringido a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o prensado seco de la mezcla, adición de un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, kaolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos, y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar en una máquina de comprimidos, proporcionando aglomerados de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para prevenir que se pegue a los moldes de formación de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y prensar directamente a continuación para obtener comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede que presenten una capa protectora transparente u opaca consistente en una capa de sellado de goma laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa satinada de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para permitir la diferenciación entre diferentes unidades de dosis.

Se pueden preparar líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad pree especificada de los compuestos. Los jarabes se pueden preparar disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante

5 dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse igualmente solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor, como por ejemplo, aceite de pipermint o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

10 Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal forma que la liberación se prolongue o se retarde, como por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, ceras y similares.

15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden administrarse también en forma de sistemas de administración con liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

20 Los compuestos de fórmula I y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se unen las moléculas del compuesto. Los compuestos también se unen a polímeros solubles como vehículos de medicamento dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspertamidofenol o polí(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales de palmitoil. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

30 Se pueden administrar formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica como parches independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el principio activo se puede administrar desde el parche mediante iontoporesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

35 Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

40 Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca o la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como crema o pomada tópica. En el caso de una formulación para obtener una pomada, el principio activo se puede emplear con una base de crema de parafina o miscible en agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

45 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen los colirios, en los que se disuelve el principio activo o se resuspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan tabletas, pastillas y colutorios.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que la sustancia transportadora es un sólido que comprende un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula en el intervalo, por ejemplo, de 20-500 micras, que se administra de la forma en la que se administra una aspiración, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo se mantienen cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia transportadora abarcan soluciones del principio activo en agua o aceite.

60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos o mixturas finamente particulados que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral se incluyen soluciones estériles para inyección acuosas o no acuosas que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se desea tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones

5 se pueden administrar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas o viales sellados, y conservarse en estado liofilizado, de modo que solo es necesaria la adición del líquido transportador estéril, por ejemplo, agua para inyección, antes de su uso.

10 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se puede preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Huelga decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener sabores.

15 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto con un peso de 70 kg está normalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto *per se*.

20 La presente invención además se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado a la esfingosina 1-fosfato, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. La presente invención se refiere preferiblemente a un método en el que el trastorno asociado a la esfingosina 1-fosfato-1 es un trastorno autoinmune o una afección asociada a una respuesta inmune hiperactiva.

25 La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica 30 seleccionada entre el grupo compuesto por: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. La presente invención además se refiere a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. La presente invención se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora, se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, 35 encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmia primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, 40 úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversibles, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, 45 enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, 50 anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, 55 ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de células T cutáneo, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocarditis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o 60 65

proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxicosis

5 colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxicosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

15 Los compuestos preferidos de fórmula I muestran una constante de unión K_i para la unión al receptor S1P₁ de menos de aproximadamente 5 μM , preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0.1 μM .

A continuación se ilustrará la presente invención por medio de algunos ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

General:

25 Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue. Columnas de HPLC: Columna XbridgeTM C₈ de 50 x 4,6 mm a un flujo de 2 ml/min para las condiciones A y B.

Condición A: gradiente de 8 min desde TFA al 0.1% en H₂O a TFA al 0.07% en CH₃CN.

Condición B: gradiente de 8 min desde H₂O al 95% a CH₃CN al 100%.

Phenomenex Luna 5 m C18 (2), 100 x 4.6 mm a un flujo de 2 ml/min para la condición C.

Condición C: gradiente de 8 min desde 95% (HCOOH al 0.1% en H₂O) a 95% (HCOOH al 0.1% en CH₃CN).

Sensación: el gradiente de 5 min desde 55% (1600:1) a 5% en 1125, a 55% (1600:1) Waters Xterra MS 5 m C18, 100 x 4.6 mm, a un flujo de 2 mL/min para la condición D

Condición D: gradiente de 8 min desde 95% (bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O) hasta CH₃CN al 95%.

Condición B: gradiente de 8 min desde 95 % (bicarbonato) a 50 % (bicarbonato). Detección por UV (maxplot) para todas las condiciones

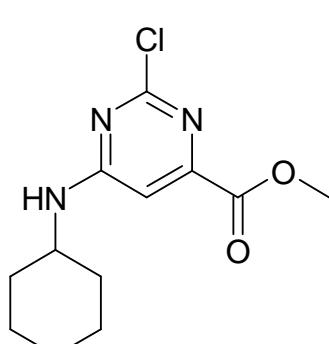
33 Detección por UV (maxplot) para todas las condiciones.
Los datos de espectrometría de masas (EM) proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue. Espectro de masas: CL/EM Waters ZMD (ESI) o CL/EM cradupolo sencillo Micromass ZQ (ESI o APCI).

Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue. RMN ^1H : Bruker DPX-300MHz o Bruker DPX 400 MHz.

Las reacciones químicas con microondas se realizan en un reactor microondas de modo único Emrys™ Optimiser.

Las reacciones químicas con microondas se realizan en un reactor micro de Personal Chemistry o en un SmithTM Creator de Personal Chemistry.

La HPLC preparativa se realizó en un sistema Fractionlynix de autopurificación dirigida por masa de Waters. Columna: Sunfire prep C18 OBD 19 x 100 mm; 5 micras. Fase móvil: ácido fórmico al 0,1% en agua / ácido fórmico



50

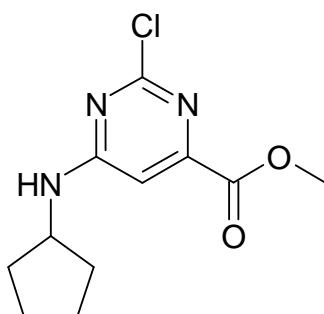
Una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, OR2558, 10,00 g; 48,31 mmol) en THF (300 ml) se trató con una solución de ciclohexilamina (Fluka, 5,53 ml; 48,3 mmol) y trietilamina (7,37 ml;

53,1 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA. Se vertió agua (50 ml) en la mezcla de reacción, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto sin procesar, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,22 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,05 (1H, s), 3,83 (1H, m), 1,88-1,53 (5H, m), 1,40-1,15 (5H, m). EM (ESI $^+$): 270,1. HPLC (condición A): tR 3,79 min (pureza en HPLC 99,5%).

Compuesto intermedio 2: 2-cloro-6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo

10

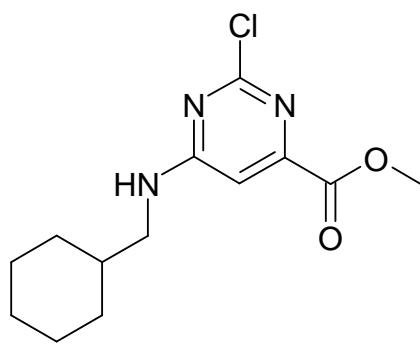


15 Una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, OR2558, 4,50 g; 21,7 mmol) en THF anhídrido (200 ml) se trató con una solución de ciclopentilamina (Aldrich, 2,36 ml; 23,9 mmol) y trietilamina (3,03 ml; 21,7 mmol) en DCM (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h 30 min. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el producto sin procesar se redissolvió en EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para obtener el producto sin procesar, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,33 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,04 (1H, s), 4,04 (1H, m), 3,82 (3H, s), 1,98-1,86 (2H, m), 1,72-1,37 (6H, m). EM (ESI $^+$): 256,1. HPLC (condición A): tR 3,41 min (pureza en HPLC 99,7%).

Compuesto intermedio 3: 2-cloro-6-[(ciclohexilmethyl)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo

25

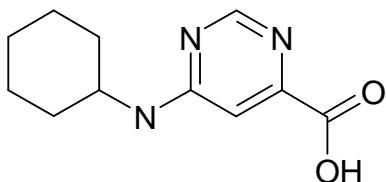


30 Una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, OR2558, 2,62 g; 21,7 mmol) en THF anhídrido (95 ml) se trató con una solución de ciclohexanometilamina (Aldrich, 1,68 ml; 12,66 mmol) y trietilamina (1,93 ml; 13,92 mmol) en THF (35 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se vertió agua (50 ml) en la mezcla de reacción, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

35 RMN ^1H (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 6,98 (1H, s), 5,62 y 5,15 (1H, sa), 3,95 (3H, s), 3,35 (1H, sa), 3,11 (1H, sa), 1,76-1,51 (6H, m), 1,26-1,13 (3H, m), 1,04-0,82 (2H, m). EM (ESI $^+$): 284,1. HPLC (condición A): tR 4,27 min (pureza en HPLC 99,6%).

Compuesto intermedio 4: ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico

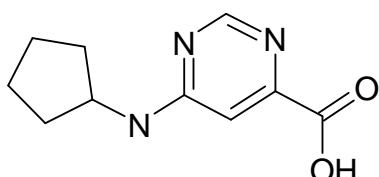
40



Una mezcla de 2-cloro-6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1, 9,20 g; 34,1 mmol), trietilamina (14,3 ml; 102 mmol) y paladio sobre carbón (750 mg) en EtOH (1 l) se agitó a TA bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó al vacío para obtener una mezcla de 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo y 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxilato de etilo. Este producto sin procesar se disolvió en una mezcla de THF/EtOH/H₂O (3/2/1, 1 l) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio (1 N, 102 mmol). Después de 1 hora, los solventes orgánicos se evaporaron al vacío y se añadió agua. La capa acuosa se lavó con DCM (200 ml), luego se acidificó a pH 4 mediante la adición de una solución de HCl (1 N). La capa acuosa se evaporó para reducir el volumen en el 30-50%. Apareció un sólido blanco y la mezcla se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,46 (1H, s), 8,19 (1H, d, J= 7,5 Hz), 7,02 (1H, s), 3,86 (1H, m), 1,93-1,90 (2H, m), 1,73-1,69 (2H, m), 1,60-1,56 (2H, m), 1,37-1,14 (5H, m). EM (ESI⁺): 222,1. HPLC (condición A): tR 1,71 min (pureza en HPLC 99,8%).

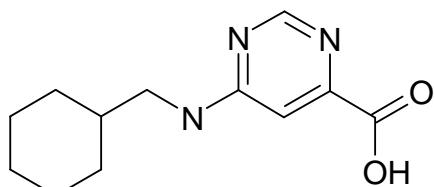
Compuesto intermedio 5: ácido 6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-carboxílico



Una mezcla de 2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 2, 2,00 g; 7,82 mmol; 1,00 eq.), paladio sobre carbón (750 mg) y trietilamina (3,27 ml; 23,5 mmol) en EtOH (200 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó para obtener una mezcla de 6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo y 6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-carboxilato de etilo. La mezcla sin procesar se disolvió en una mezcla de THF/EtOH/H₂O (3/2/1, 120 ml) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio (1 N, 23,5 ml, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 minutos. Se añadió agua (50 ml) y se lavó la capa acuosa con DCM (30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 5 mediante la adición de una solución de HCl (1 N). La capa acuosa se evaporó al vacío para reducir el volumen en el 30-50%. El sólido blanco resultante se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,48 (1H, s), 8,25 (1H, sa), 7,01 (1H, s), 4,29 (1H, m), 1,98-1,87 (2H, m), 1,73-1,44 (6H, m). EM (ESI⁺): 208,1. HPLC (condición A): tR 1,34 min (pureza en HPLC 99,3%).

Compuesto intermedio 6: ácido 6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico



Una mezcla de 2-cloro-6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 3, 2,25 g; 7,93 mmol), paladio sobre carbón y trietilamina (3,32 ml; 23,8 mmol) en EtOH (400 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó para obtener una mezcla de 6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo y 6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de etilo. La mezcla sin procesar se disolvió en una mezcla de THF/EtOH/H₂O (3/2/1, 84 ml) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio (1 N, 16 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 minutos. Se añadió agua (50 ml) y se lavó la capa acuosa con cloroformo y de nuevo se lavó con DCM (30 ml).

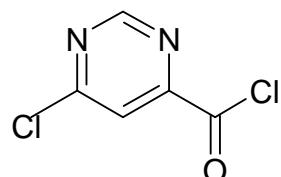
La capa acuosa se acidificó a pH 5 mediante la adición de una solución de HCl (1 N). Se formó un precipitado, que se filtró para obtener el compuesto del título.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,52 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,09 (1H, s), 1,77-1,53 (7H, m), 1,25-1,14 (3H, m), 1,02-0,90 (3H, m). EM (ESI $^+$): 236,0. HPLC (condición A): tR 2,32 min (pureza en HPLC 98,8%).

5

Compuesto intermedio 7: 6-cloro-N-(4-hidroxifenil) pirimidin-4-carboxamida

Etapa 1: cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo

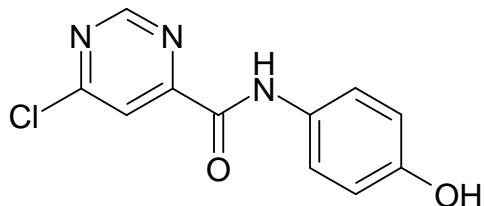


10

Una mezcla en agitación de ácido 6-hidropirimidin-4-carboxílico (10,0 g, 71,4 mmol, preparada según el método descrito por Daves, G.C.; Baiocchi, F.; Robins, R. K.; Cheng, C.C. en J. Org. Chem. 1961, 26, 2755-2763) y pentacloruro de fósforo (58,0 g, 0,27 mol), se trató con oxicloruro de fósforo (100 ml, 1,07 mol) y la mezcla resultante se calentó a refluo durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. El exceso de oxicloruro de fósforo se destiló y el residuo se azaetropó tres veces con tolueno y se secó al vacío. El producto sólido obtenido se resuspendió en diclorometano seco (100 ml), se enfrió (0°C) y se trató con DMF seco (2 ml) y cloruro de oxalilo (7,9 ml, 91 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se evaporó al vacío para obtener cloruro de 6-cloropirimidin-4carbonilo como un líquido marrón, que se usó para la siguiente etapa.

15

Etapa 2: 6-cloro-N-(4-hidroxifenil) pirimidin-4-carboxamida



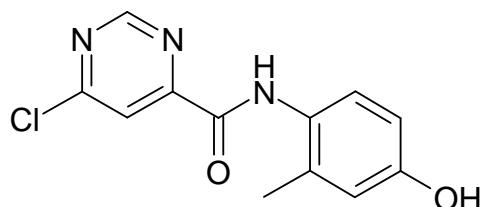
20

Una solución fría (0°C) de 4-aminofenol (Aldrich, 8,85 g, 82 mmol) y trietilamina (57 ml, 0,410 mol) en diclorometano seco (100 ml) se trató con cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo, obtenido como se describe anteriormente (14,5 g, 82 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) usando como eluyente éter de pretóleo/EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido marrón.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10,66 (1H, s), 9,39 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,65-7,68 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,74-6,77 (2H, d, $J = 9,0$ Hz). EM (ESI $^+$): 247,7. HPLC (condición A): tR 2,19 min (pureza en HPLC 96,0%). TLC: cloroformo/metanol (9/1): R_f 0,4.

35

Compuesto intermedio 8: 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



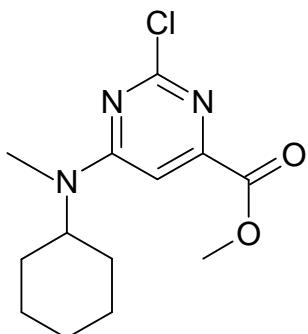
40

Una solución fría (0°C) de 4-amino-*m*-cresol (Fluka, 4,17 g, 33,9 mmol) y trietilamina (23,6 ml, 0,170 mol) en diclorometano seco (100 ml) se trató con cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo, obtenido como se describe anteriormente para la etapa 1 el compuesto intermedio 7 (6,0 g, 34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al

vacío. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) usando como eluyente éter de petróleo/EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

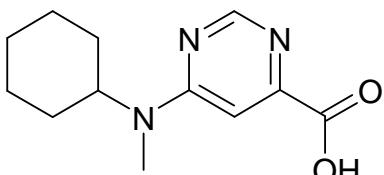
EM (ESI⁺): 247,7. HPLC (condición A): tR 2,19 min (pureza en HPLC 96,0%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,26 (1H, s), 9,33 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,26 (1H, d, J= 9,0 Hz), 6,67 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 9,0 Hz), 2,15 (3H, s). EM (ESI⁺): 262,0. HPLC (condición A): tR 2,81 min (pureza en HPLC 96,5%).
TLC: cloroformo/metanol (9/1): R_f 0,4

Compuesto intermedio 9: 2-cloro-6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo



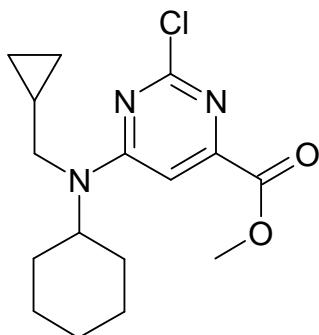
Una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, OR2558, 25,00 g; 120 mmol) en THF (500 ml) se trató con una solución de n-metilciclohexilamina (Aldrich, 15,7 ml; 121 mmol) y trietilamina (18,4 ml; 133 mmol) en THF (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA. Se vertió agua (250 ml) en la mezcla de reacción, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto sin procesar, que se purificó mediante recristalización en MTBE. El producto del título se obtuvo como un sólido beige (25,7 g, 75%).
RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 y 7,08 (1H, s), 4,57 (1H, m), 3,85 (3H, s), 2,93 (3H, s), 1,98-1,06 (10H, m). EM (ESI⁺): 284,1. HPLC (condición A): tR 4,35 min (pureza en HPLC 99,5%).

Compuesto intermedio 10: ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico



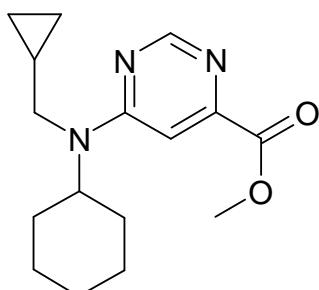
Una mezcla de 2-cloro-6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 9, 10,00 g; 35,2 mmol), trietilamina (14,7 ml; 105 mmol) y paladio sobre carbón (750 mg) en EtOH (1 l) se agitó a TA bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó al vacío para obtener una mezcla de 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo y 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxilato de etilo. Este producto sin procesar se disolvió en una mezcla de THF/EtOH/H₂O (3/2/1, 1 l) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio (1 N, 105 ml, 105 mmol). Después de 1 hora, los solventes orgánicos se evaporaron al vacío y se añadió agua (900). La capa acuosa se lavó con DCM (200 ml), luego se acidificó a pH 4 mediante la adición de una solución de HCl (1 N). La capa acuosa se evaporó para reducir el volumen en el 30-50%. Apareció un precipitado y la solución se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, s), 7,15 (1H, s), 4,70 (1H, m), 3,01 (3H, s), 1,83-1,15 (10H, m). EM (ESI⁺): 235,8. HPLC (condición A): tR 2,03 min (pureza en HPLC 99,3%).

Compuesto intermedio 11: 2-cloro-6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo



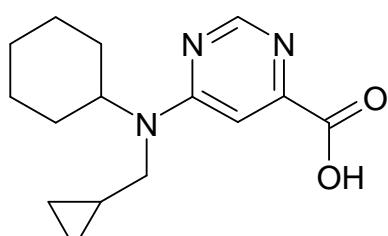
Una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, OR2558, 5,00 g; 24,1 mmol) en THF (50 ml) se trató con trietilamina (7,38 ml; 53,1 mmol) y clorhidrato de ciclohexil(ciclopropilmetil)amina (Chembridge, 4,58 g; 24,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA. El solvente se evaporó a presión reducida; el residuo remanente se separó entre 100 ml de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el producto sin procesar, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el producto del título como un aceite amarillo, que solidificó con el tiempo (6,14 g, 78%).
 RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,20 (1H, s), 3,85 (3H, s), 4,5 (1H, sa), 3,30 (2H, m), 1,79-1,05 (11H, m), 0,49 (2H, s), 0,35 (2H, s). EM (ESI+): 325,9. HPLC (condición A): tR 5,07 min (pureza en HPLC 99,3%).

Compuesto intermedio 12: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo



Una solución de 2-cloro-6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 11, 4,77 g; 14,7 mmol) en 150 ml de iPrOH se trató con 780 mg de paladio (10% en C). La suspensión se desgaseó y se añadió una solución de formato de amonio (6,96 g; 110 mmol) en 20 ml de agua. Después de agitar a TA durante 45 minutos, la suspensión se filtró a través de un relleno de Celite, el residuo remanente se lavó dos veces con 50 ml de iPrOH y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo incoloro remanente se separó entre 150 ml de MTBE y 150 ml de agua. Se separaron ambas capas. La fase orgánica se lavó una vez con 100 ml de salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (4,14 g, 97%).
 RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (1H, s), 7,21 (1H, s), 4,5 (1H, sa), 3,86 (3H, s), 3,35 (2H, m), 1,81-0,97 (11H, m), 0,50 (2H, s), 0,34 (2H, s). EM (ESI+): 290,3. HPLC (condición A): tR 2,91 min (pureza en HPLC 97,0%).

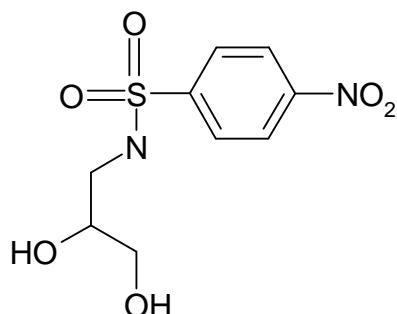
Compuesto intermedio 13: ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico



Una solución de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 12, 4,14 g; 14,3 mmol) en THF/EtOH/H₂O (3/2/1, 120 ml) se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidrato (42,9 ml; 1,00 M; 42,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, los solventes orgánicos se evaporaron al vacío, la capa acuosa remanente se acidificó con HCl (1 N) hasta pH = 6 y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido de color hueso (3,64 g, 92,5%).
 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (1H, s), 7,19 (1H, s), 4,5 (1H, sa), 3,38 (2H, m), 1,80-0,96 (11H, m), 0,49 (2H, s), 0,39 (2H, s). EM (ESI-): 273,9. HPLC (condición A): tR 2,75 min (pureza en HPLC 99,4%).

Compuesto intermedio 14: 4-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida

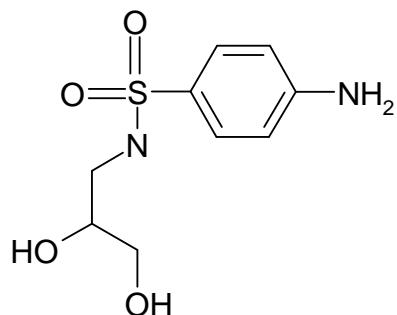
10 Etapa 1: N-(2,3-dihidroxipropil)-4-nitrobencenosulfonamida



15 Una solución de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (Fluka, 1,00 g; 4,51 mmol) en DCM (20 ml) se trató con trietilamina (1,25 ml; 9,02 mmol) y 3-amino-1,2-propanodiol (Aldrich, 518 µl; 6,77 mmol). Después de 2 horas, los solventes orgánicos se evaporaron al vacío, el residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con una solución de NH₄Cl saturada. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.
 20 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,05 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,95 (1H, sa), 4,79 (1H, d, J= 5,0 Hz), 4,55 (1H, sa), 3,44 (1H, m), 3,25 (2H, m), 2,95 (1H, dd, J= 13,0 Hz, J= 4,5 Hz), 2,67 (1H, dd, J= 13,0 Hz, J= 7,5 Hz). EM (ESI-): 275,1. HPLC (condición A): tR 1,62 min (pureza en HPLC 100,0%).

Etapa 2: 4-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida

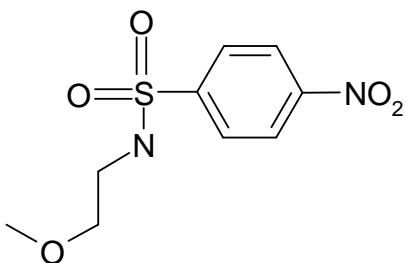
25



30 Una solución de N-(2,3-dihidroxipropil)-4-nitrobencenosulfonamida (493 mg; 1,78 mmol) en MeOH (40 ml) se hidrogenó con un hidrogenador de flujo H-Cube (cartucho de Pd/C 10% [30 mm], 25°C, flujo de 1 ml/min, modo H₂ completo). El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (388 mg, 88%).
 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 (2H, d, J= 9,0 Hz), 6,91 (1H, t, J= 6,0 Hz), 6,60 (2H, d, J= 9,0 Hz), 5,90 (2H, sa), 4,68 (1H, d, J= 5,0 Hz), 4,49 (1H, t, J= 5,5 Hz), 3,43 (1H, m), 3,25 (2H, t, J= 5,5 Hz), 2,77 (1H, m), 2,54 (1H, m).
 35 EM (ESI+): 247,1.

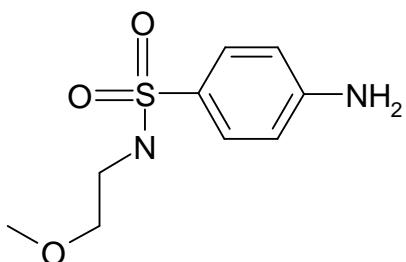
Compuesto intermedio 15: 4-amino-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida

Etapa 1: N-(2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida



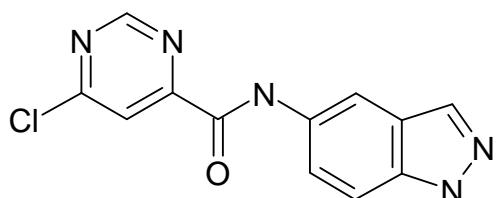
- Una solución de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (Fluka, 1,00 g; 4,51 mmol) en DCM (30 ml) se trató con 2-metoxietilamina (Fluka, 1,9 ml; 22,6 mmol). Después de 2 horas, los solventes orgánicos se evaporaron al vacío, el residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con una solución de NH₄Cl saturada. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,077 g, 92%).
- 5 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (2H, d, J= 8,0 Hz), 8,15 (1H, s), 8,04 (2H, d, J= 8,0 Hz), 3,30 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,99 (2H, t, J= 5,5 Hz). EM (ESI): 258,8. HPLC (condición A): tR 2,65 min (pureza en HPLC 99,1%).
- 10

Etapa 2: 4-amino-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida



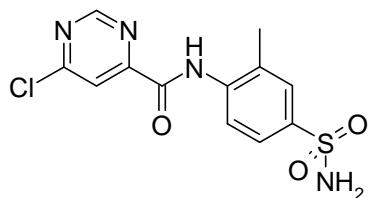
- 15 Una solución de *N*-(2,3-dihidroxipropil)-4-nitrobencenosulfonamida (1,07 g; 4,23 mmol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó en un hidrogenador de flujo H-Cube (cartucho 10% Pd/C [30 mm], 25°C, flujo de 1 ml/min, modo H₂ completo). El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,00 g, cant.).
- 20 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,17 (1H, t, J= 6,0 Hz), 6,60 (2H, d, J= 8,0 Hz), 5,92 (2H, sa), 3,27 (2H, t, J= 6,0 Hz), 3,17 (3H, s), 2,79 (2H, t, J= 6,0 Hz). EM (ESI): 229,1. HPLC (condición A): tR 1,21 min (pureza en HPLC 97,3%).

Compuesto intermedio 16: 6-cloro-N-1*H*-indazol-5-il-pirimidin-4-carboxamida



- 25 A una solución fría (0°C) de cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo en DCM (60 ml), obtenido como se describe anteriormente para el compuesto intermedio 7, etapa 1 (798 mg; 4,51 mmol) se le añadió gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, una solución de 5-aminoindazol (Aldrich, 500 mg; 3,76 mmol) y DIEA (1,29 ml; 7,51 mmol) en DMF seca (5 ml). Al final de la adición, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó un precipitado blanco a partir de la fase orgánica. Se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido beis.
- 30 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (1H, s), 10,94 (1H, s), 9,29 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,37 (1H, sa), 8,22 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,09 (1H, t, J= 1,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, J= 9,0 Hz). EM (ESI⁺): 272,1. HPLC (condición A): tR 2,51 min (pureza en HPLC 96,6%).

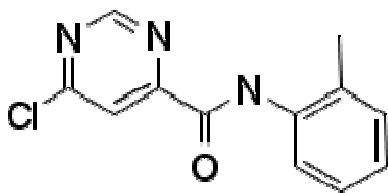
Compuesto intermedio 17: (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico



Una solución fría (0°C) de cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo (4,56 g; 25,8 mmol) en DCM (80 ml) se trató gota a gota durante 30 minutos con una solución de 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida (4,00 g; 21,5 mmol) y DIEA (7,40 ml; 43,0 mmol) en DMF anhídrico (10 ml). Al final de la adición, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua/salmuera (80 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se secó al vacío para obtener el producto sin procesar que se recristalizó en EtOH. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

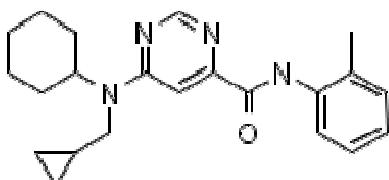
5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (1H, sa), 9,31 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 8,24 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,85-7,68 (3H, m),
10 7,33 (2H, sa), 2,36 (3H, s). EM (ESI-): 325,1. HPLC (condición A): tR 2,73 min (pureza en HPLC 100,0%).

Compuesto intermedio 18: 6-cloro-N-(2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



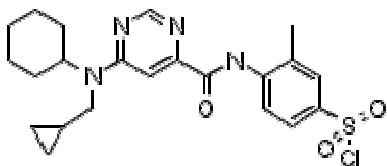
15 Una solución fría (0°C) de cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo (26,76 g; 151 mmol), obtenido como se describe anteriormente para la etapa 1 del compuesto intermedio 7, en DCM anhídrico (270 ml) se trató gota a gota durante 25 minutos con una solución de o-toluidina (13,6 ml; 126,0 mmol) y DIEA (43,4 ml; 252 mmol) en DCM anhídrico (100 ml). Al final de la adición, la mezcla de reacción se lavó con agua y, a continuación, con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título usado sin purificación adicional como un sólido marrón.
20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (1H, sa), 9,32 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 8,25 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 7,65-7,63 (1H, m), 7,34-7,19 (3H, m), 2,31 (3H, s). EM (ESI+): 248,0; EM (ESI-): 246,1. HPLC (condición A): tR 4,19 min (pureza en HPLC 96,0 %).

Compuesto intermedio 19: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



25 Una solución de 6-cloro-N-(2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 18; 3,00 g; 12,11 mmol) en EtOH (30 ml) se trató con DIEA (4,17 ml; 24,2 mmol) y ciclohexil-ciclopropanometil-amina (Chembridge; 3,71 g; 24,2 mmol) y calentó a 160°C durante 1 hora. Al final de la adición, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl, NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón que se purificó mediante precipitación en ciclohexano para obtener el compuesto del título como un sólido beige.
30 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (1H, sa), 8,69 (1H, d, $J=0,9$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,33-7,13 (3H, m), 2,34 (3H, s), 1,74-0,39 (18H, m). EM (ESI+): 365,3. HPLC (condición A): tR 4,82 min (pureza en HPLC 94,9%).

Compuesto intermedio 20: cloruro de 4-[({6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]-3-metilbencenosulfonilo



Una solución fría (-78°C) de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 19; 2,70 g; 7,41 mmol) en DCM (27 ml) se trató gota a gota con una solución de ácido clorosulfónico (2,48 ml; 37,0 mmol) en DCM (2 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y, a continuación, se agitó también a TA durante 16 horas. La solución se enfrió de nuevo (-78°C) y se trató con una segunda alícuota de

5 ácido clorosulfónico (0,99 ml; 14,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 5°C y se añadió cuidadosamente una mezcla de hieloagua. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (1H, sa), 9,13 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,52-7,47 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,12-0,90 (18H, m). EM (ESI+): 463,3. HPLC (condición A): tR 4,01 min (pureza en HPLC 92,3%).

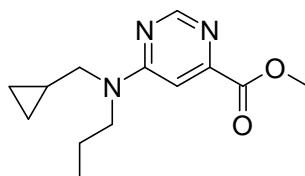
Compuesto intermedio 21: ácido 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxílico

Etapa 1: 2-cloro-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo

15 Una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, 10,00 g; 48,3 mmol) en THF seco (200 ml) se trató gota a gota durante 1 hora con una solución de N-(ciclopropilmetil)propano-1-amina (6,92 ml; 48,3 mmol) y trietilamina (7,37 ml; 53,1 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió agua (200 ml) en la mezcla de reacción, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío para obtener el producto sin procesar, que se precipitó en MTBE (50 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido beis.

20 EM (ESI+): 284,1. HPLC (condición A): tR 4,33 min (pureza en HPLC 97,4%).

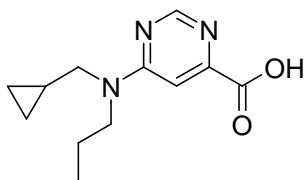
Etapa 2: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo



25 Una suspensión de paladio sobre carbón (1,2 g) en IPrOH (219 ml) se trató con una solución de formato de amonio (12,16 g; 193 mmol) en 35 ml de agua seguido por 2-cloro-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (7,30 g; 25,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un relleno de Celite y se lavó con MeOH. Los solventes se concentraron al vacío. El producto sin procesar se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (5,24 g, 81,7%).

30 EM (ESI+): 250,2. HPLC (condición A): tR 2,26 min (pureza en HPLC 99,7%).

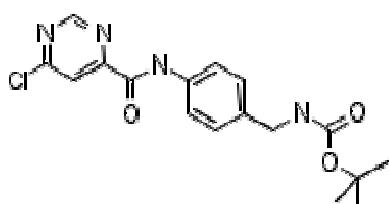
Etapa 3: ácido 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxílico



Una solución de 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxilato de metilo (5,10 g; 20,5 mmol) en THF/EtOH/H₂O (3/2/1, volumen total 400 ml) se trató con una solución acuosa de LiOH (1 N) (60 ml; 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se concentraron al vacío y luego se añadió agua (200 ml). La capa acuosa se lavó con DCM y a continuación se acidificó a pH 5 mediante la adición de una solución de HCl 1 N (60 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (3,71 g, 77,1%).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (1H, s), 6,89 (1H, s), 2,27-2,24 (4H, m), 1,41-1,29 (2H, m), 0,86 (1H, m), 0,65 (3H, t, J=7,5Hz), 0,25-0,23 (2H, m), 0,09-0,07 (2H, m). EM (ESI+): 236,2; EM (ESI-): 234,3. HPLC (condición A): tR 2,09 min (pureza en HPLC 100,0%).

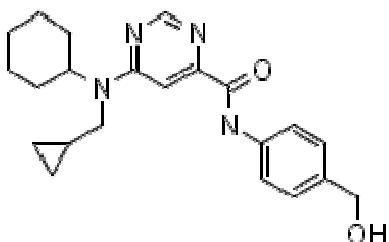
Compuesto intermedio 22: (4-{[(6-cloropirimidin-4-il)carbonil]amino}bencil)carbamato de terc-butilo



A una solución fría (0°C) de cloruro de 6-cloropirimidin-4-carbonilo en DCM (30 ml), obtenido como se describe anteriormente para la etapa 1 del compuesto intermedio 7 (1,43 g; 8,10 mmol) se le añadió gota a gota, durante un periodo de 15 minutos, una solución de ácido (4-amino-bencil)-carbámico (Astatech, 1,50 g; 6,75 mmol) y DIET (2,33 ml; 13,5 mmol) en DCM (5 ml). Al final de la adición, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío. Las soluciones madre se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se precipitó en ciclohexano. Los dos compuestos sólidos se combinaron para obtener el compuesto del título como un sólido marrón.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (1H, sa), 9,27 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,21 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,81 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,39-7,36 (1H, m), 7,24 (2H, d, J= 8,5 Hz), 4,10 (2H, d, J= 6,0 Hz), 1,39 (9H, s). EM (ESI-): 361,3. HPLC (condición A): tR 4,09 min (pureza en HPLC 98,9%).

Compuesto intermedio 23: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-[4-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida

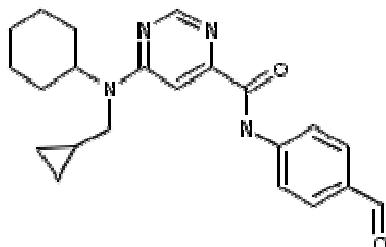


Una solución de ácido 6-(ciclohexil-ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 1,00 g; 3,63 mmol) en DMF seco (100 ml) se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico, preparado como se describe en «S. Crosignani y col. Org. Lett. 2004, 6(24), 4579-4582» (2.987 mg; 6,54 mmol), alcohol 4-aminobencílico (Fluka, 492 mg; 3,99 mmol) y trietilamina (1,52 ml; 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió DCM, el producto se filtró a través de una columna de SPE (Isolute NH₂, 10 g) y la columna se lavó con DCM. La mezcla se concentró y después se volvió a diluir en AcOEt. La fase orgánica se lavó 5 veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (990 mg, 72%).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,55 (1H, s), 8,70 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,80 (1H, s), 7,88 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,35 (2H, d, J= 8,5 Hz), 5,19 (1H, t, J= 5,5 Hz), 4,97 (1H, m), 4,51 (2H, d, J= 5,5 Hz), 3,44

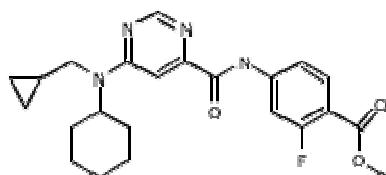
(2H, m), 2,10-1,28 (11H, m), 0,58-0,56 (2H, m), 0,45-0,40 (2H, m). EM (ESI+): 363,0. HPLC (condición A): tR 3,72 min (pureza en HPLC 88,9%).

Compuesto intermedio 24: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida



- 5 Una solución de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-[4-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 23, 990 mg; 2,60 mmol) en DCM (100 ml) se trató con MnO₂ (2,262 mg; 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtró la mezcla a través de Celite y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (912 mg, 79%) que se usó sin purificación adicional para las etapas siguientes.
10 EM (ESI+): 379,0. HPLC (condición A): tR 4,45 min (pureza en HPLC 85,5%).

Compuesto intermedio 25: 4-[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]-2-fluorobenzoato de metilo

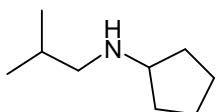


- 15 Siguiendo el método general descrito en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexil-ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y éster metílico del ácido 4-amino-2-fluoro- benzoico (Beparm), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.
20 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (1H, s), 8,68 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,99 (1H, d, J= 13,0 Hz), 7,91-7,89 (2H, m), 7,33 (1H, d, J= 1,0 Hz), 4,4 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,40 (2H, m), 1,84-1,15 (11H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 427,2.

Compuesto intermedio 26: N-(2-metoxietil)ciclohexanamina

- 25
-
- 30 Una solución de ciclohexanona (10 g, 0,10 mol) en tolueno (100 ml) se trató con 2-metoxietilamina (8,4 g, 0,11 mol) y se calentó a refluo a 110°C durante 3 horas. La masa de reacción se enfrió, se diluyó con etanol (50 ml) y se añadió borohidruro sódico (5,8 g, 0,15 mol) en porciones a 0°C. La masa de reacción se agitó a TA durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se extrajo con DCM (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM y metanol (98:2) como eluyente para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo claro.
35 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (2H, t), 3,33 (3H, s), 2,66 (2H, t), 2,35 (1H, m), 1,78 (2H, m), 1,66 (2H, d), 1,55 (H, d), 1,20 (3H, m), 0,98 (2H, m). EM (ESI+): 158,3.

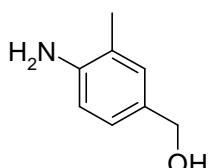
Compuesto intermedio 27: N-ciclopentil-N-isobutilamina



Una mezcla de ciclopentanona (10 g, 0,12 mol) e isobutilamina (29,5 ml, 0,297 mol) se calentó a 70°C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Despues de enfriar a 0°C absolutos, se añadió etanol (50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de borohidruro sódico (6,59 g, 0,178 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se recogió en MTBE y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a sequedad y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (60-120 mesh) con diclorometano/metanol como eluyente para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 2,97-3,01 (1H, m), 2,34-2,36 (2H, d), 1,81-1,82 (2H, m), 1,71-1,79 (3H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,48-1,51 (3H, m), 0,99 (6H, d). EM (ESI+): 142,1.

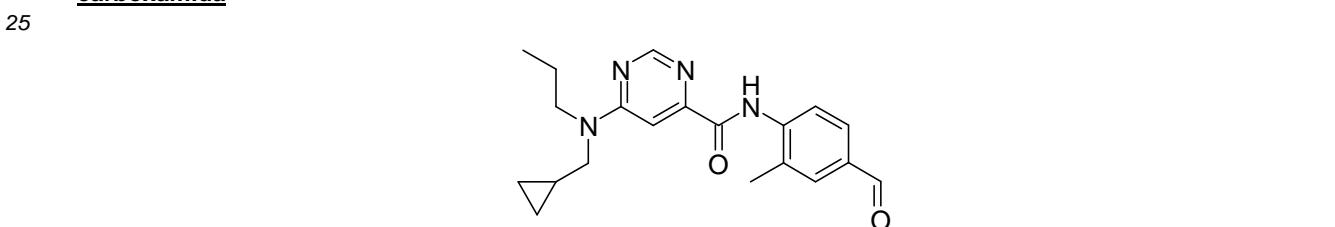
Compuesto intermedio 28: (4-amino-3-metilfenil)metanol



Una solución de alcohol 3-metil-4-nitrobencílico (Aldrich; 2.000 g; 12,0 mmol) en MeOH (90 ml) se pasó a través del hidrogenador de flujo H-Cube con un cartucho catalizador de Pd/C 10 mol% (30 x 4 mm) calentado a 25°C con la opción de hidrógeno completo activada. La velocidad de flujo se ajustó a 1 ml/min. Se añadió el solvente para obtener el compuesto del título (1,50 g; 91,4%) sin purificación adicional.

EM (ESI+): 138,1. HPLC (condición A): tR 1,41 min (pureza en HPLC 53,8 %).

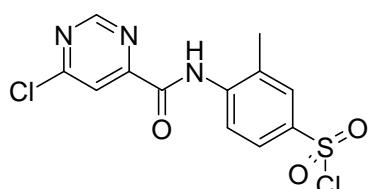
Compuesto intermedio 29: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(4-(formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 85; 510 mg; 1,44 mmol) en DCM (80 ml) se trató con óxido de manganeso (IV) (1,250 g; 14,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un relleno de Celite, se lavó con DCM y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (432 mg, 85,2%).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 (1H, sa), 9,95 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,32 (1H, d, J= 8,9 Hz), 7,86 (2H, m), 7,31 (1H, sa), 3,57 (4H, sa), 2,45 (3H, s), 1,69-1,61 (2H, m), 1,10 (1H, sa), 0,94 (3H, m), 0,53-0,51 (2H, m), 0,37-0,36 (2H, m). EM (ESI+): 353,3; EM (ESI-) 351,4. HPLC (condición A): tR 4,32 min (pureza en HPLC 100,0 %).

Compuesto intermedio 30: cloruro de 4-[(6-cloropirimidin-4-il)carbonil]amino}-3-metilbencenosulfonilo

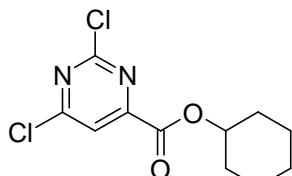


Una solución fría (0°C) de 6-cloro-N-(2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 18; 14,00 g; 56,52 mmol) en DCM (280 ml) se trató gota a gota con una solución de ácido clorosulfónico (37,8 ml; 565 mmol) en

DCM (100 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se atemperara de 0°C a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfrió a 15°C, se añadió una mezcla de agua con hielo y se agitó durante unos minutos. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua fría y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido beige.

5 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (1H, sa), 9,31 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,25 (1H, d, J= 1,1 Hz), 7,61-7,57 (3H, m), 2,31 (3H, s). EM (ESI-): 344,1. HPLC (condición A): tR 4,76 min (pureza en HPLC 97,7 %).

Compuesto intermedio 31: 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de ciclohexilo

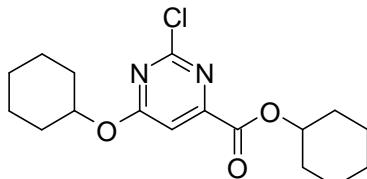


10 Una solución fría (0°C) de ciclohexanol (3,82 ml; 36,2 mmol) se trató con hidruro sódico (869 mg; 36,2 mmol) en THF seco (100 ml) y se agitó durante 30 min a 0°C. Esta se añadió lentamente a una solución fría (0°C) de 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (Apollo, 10,00 g; 48,3 mmol) en THF seco (200 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto sin procesar que se purificó mediante chromatografía ultrarrápida eluyendo con cHex-EtOAc 8:2 para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (1H, s), 5,01 (1H, m), 1,92 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,61-1,29 (6H, m). HPLC (condición A): tR 4,72 min (pureza en HPLC 98,5 %).

Compuesto intermedio 32: ácido 6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-carboxílico

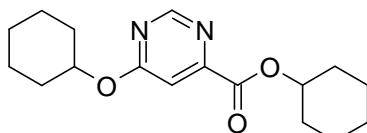
Etapa 1: 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-carboxilato de ciclohexilo



25 Una solución fría (0°C) de ciclohexanol (2,35 ml; 22,3 mmol) se trató con hidruro sódico (534 mg; 22,3 mmol) en THF seco (25 ml) y se agitó durante 30 min a 0°C. Se añadió lentamente a una solución fría (0°C) de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de ciclohexilo (compuesto intermedio 31, 3,50 g; 12,72 mmol) en THF seco (70 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 4 h la reacción se trató de nuevo con una solución de ciclohexanol (0,34 ml; 3,18 mmol) e hidruro sódico (76,3 mg; 3,18 mmol) en THF seco (3 ml) obtenido como se describe anteriormente y se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,80 g, 99%) sin purificación adicional.

30 EM (ESI+): 338,9. HPLC (condición A): tR 6,04 min (pureza en HPLC 59,1 %).

Etapa 2: 6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-carboxilato de ciclohexilo

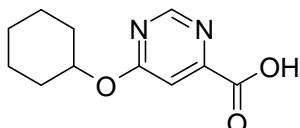


40 Se preparó una solución de formato de amonio disolviendo formato de amonio (13,40 g; 212 mmol) en agua (30 ml). Una suspensión de paladio sobre carbonato cálcico (754 mg; 0,71 mmol) en iPrOH (144 ml), se trató con 7,5 ml de una solución de formato de amonio y 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-carboxilato de ciclohexilo (4,80 g; 14,2 mmol). Después de 10 min se añadió una segunda alícuota de 7,5 ml de la solución de formato de amonio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de un relleno de Celite y se lavó con MeOH. Los solventes se concentraron al vacío. El producto sin procesar se disolvió en DCM y se lavó con

agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido naranja sin purificación adicional.

EM (ESI+): 305,0. HPLC (condición A): tR 5,46 min (pureza en HPLC 95,0 %).

5 Etapa 3: ácido 6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-carboxílico



10 Una solución de 6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-carboxilato de ciclohexilo (2,00 g; 6,57 mmol) en THF/EtOH/H₂O (3/2/1, volumen total 200 ml) se trató con una solución 5 N de hidróxido sódico (3,94 ml; 19,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y, a continuación, se añadió agua. La capa acuosa se lavó con DCM y después se acidificó a pH 5 mediante la adición de una solución de HCl 1 N. La capa acuosa se lavó con EtOAc (150 ml), para liofilizarse después y el sólido obtenido se lavó con DCM. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido beige.
 15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 6,34 (1H, d, J= 5,2 Hz), 5,13 (1H, d, J= 5,1 Hz), 2,77 (1H, m), 0,05 (10H, m). EM (ESI-): 220,8. HPLC (condición A): tR 2,94 min (pureza en HPLC 94,4 %).

Compuesto intermedio 33: 2-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de metilo

20
 25
 30
 35
 40
 45

Una solución de cloruro de 4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilbenceno-1-sulfonilo (compuesto intermedio 30,1,2 g; 3,47 mmol) en THF (100 ml) se trató con 2-aminoacetato de metilo (540 mg; 4,34 mmol) y diisopropilamina (2 ml; 14,3 mmol). Después de agitar a TA durante 18 horas, se eliminó el solvente al vacío, el residuo se redissolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco (1,05 g, 76%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 9,12 (1H, d, J= 1,2 Hz), 8,58-8,51 (1H, m), 8,26 (1H, d, J= 1,1 Hz), 7,82-7,73 (2H, m), 5,05 (1H, t, J= 5,3 Hz), 3,81 (3H, d, J= 5,3 Hz), 3,67 (3H, s), 2,50 (3H, s), 1,43 (1H, s).

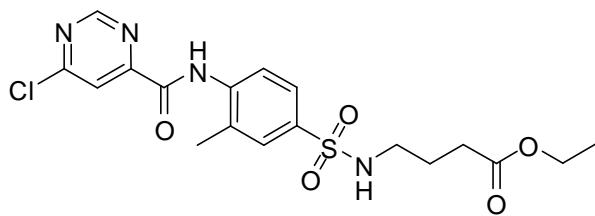
Compuesto intermedio 34: 3-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo

35
 40
 45

Una solución de cloruro de 4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilbenceno-1-sulfonilo (compuesto intermedio 30,1,2 g; 3,47 mmol) en THF (100 ml) se trató con clorhidrato de 3-aminopropanoato de terc-butilo (800 mg; 4,4 mmol) y diisopropilamina (2 ml; 14,3 mmol). Después de agitar a TA durante 18 horas, se eliminó el solvente al vacío, el residuo se redissolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

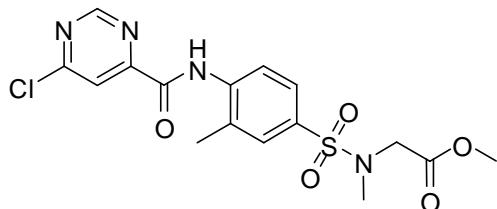
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 9,12 (1H, d, J= 1,1 Hz), 8,54 (1H, d, J= 8,5 Hz), 8,27 (1H, d, J= 1,1 Hz), 7,82-7,76 (2H, m), 5,20 (1H, t, J= 6,5 Hz), 3,16 (2H, c aparente, J= 6,0 Hz), 2,50 (3H, s), 2,47 (3H, t, J= 5,9 Hz), 1,43 (9H, s). EM (APCI-): 453. HPLC (condición C): tR 3,92 min (pureza en HPLC 99,5%).

Compuesto intermedio 35: 4-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)butanoato de etilo



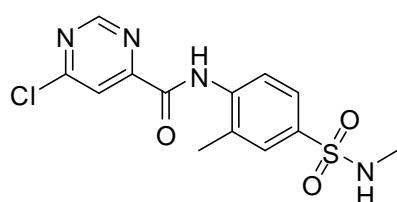
- Una solución de cloruro de 4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilbenceno-1-sulfonilo (compuesto intermedio 30, 1,2 g; 3,47 mmol) en THF (100 ml) se trató con 4-aminobutanoato de etilo (720 mg; 4,34 mmol) y diisopropilamina (2 ml; 14,3 mmol). Después de agitar a TA durante 18 horas, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se redissolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 9,12 (1H, d, J= 1,2 Hz), 8,53 (1H, d, J= 8,48 Hz), 8,27 (1H, d, J= 1,2 Hz), 7,79-7,74 (2H, m), 4,63 (1H, t, J= 6,4 Hz), 4,12 (2H, c, J= 7,0 Hz), 3,03 (2H, c, J= 6,4 Hz), 2,49 (3H, s), 2,37 (2H, t, J= 7,0 Hz), 1,82 (2H, c, J= 7,0 Hz), 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz).

Compuesto intermedio 36: 2-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-N,3-dimetilfenilsulfonamido)acetato de metilo



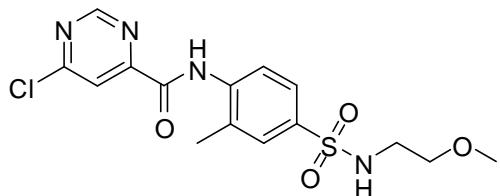
- Una solución de cloruro de 4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilbenceno-1-sulfonilo (compuesto intermedio 30, 1,2 g; 3,47 mmol) en THF (100 ml) se trató con 2-(metilamino)acetato metilo (666 mg; 4,77 mmol) y diisopropilamina (2 ml; 14,3 mmol). Después de agitar a TA durante 18 horas, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se redissolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 9,12 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,77-7,71 (2H, m), 4,01 (2H, s), 3,69 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,50 (3H, s).

Compuesto intermedio 37: 6-cloro-N-(2-metil-4-(N-metilsulfamoil)fenil)pirimidin-4-carboxamida



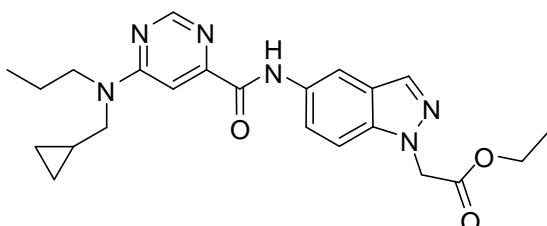
- Una solución de cloruro de 4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilbenceno-1-sulfonilo (compuesto intermedio 30, 400 mg; 1,15 mmol) en THF (20 ml) se trató con metilamina (0,7 ml, 2 M en THF; 1,4 mmol) y diisopropilamina (0,4 ml; 2,9 mmol). Después de agitar a TA durante 18 horas, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se redissolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 9,12 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,82-7,76 (2H, m), 4,26 (1H, c, J = 5,4 Hz), 2,69 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,50 (3H, s).

Compuesto intermedio 38: 6-cloro-N-(4-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



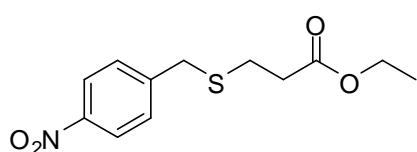
Una solución de cloruro de 4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilbenceno-1-sulfonilo (compuesto intermedio 30, 400 mg; 1,15 mmol) en THF (20 ml) se trató con 2-metoxietanamina (125 ml; 1.4 mmol) y diisopropilamina (0,4 ml; 2,9 mmol). Despues de agitar a TA durante 18 horas, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se redissolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s), 7,81-7,75 (2H, m), 4,81 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,43 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,29 (3H, s), 3,14 (2H, c aparente, J = 5,3 Hz), 2,49 (3H, s).

Compuesto intermedio 39: 2-(5-(6-((ciclopropilmethyl)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-1H-indazol-1-il)acetato de etilo



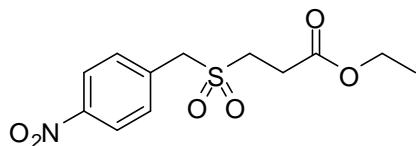
Una solución de 6-((ciclopropilmethyl)(propil)amino)-N-(1H-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 45, 350 mg; 1 mmol) en DMF (4 ml) se trató con carbonato de potasio (140 mg; 1 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (184 mg; 1,1 mmol). Despues de agitar a TA durante 18 horas la mezcla se vertió sobre agua (20 ml) y se agitó de nuevo TA durante 30 minutos. El sólido se retiró mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino junto con {5-[(6-[(ciclopropilmethyl)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-2H-indazol-2-il}acetato de etilo (ejemplo 120 a continuación).
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,07 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 8,9, 2,02 Hz), 7,39 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,15 (2H, s), 4,22 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,71-3,33 (4H, m a), 1,75-1,65 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,15-1,04 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 437. HPLC (condición C): tR 4,14 min (pureza en HPLC 95,8%).

Compuesto intermedio 40: 3-(4-nitrobenciltio)propanoato de etilo



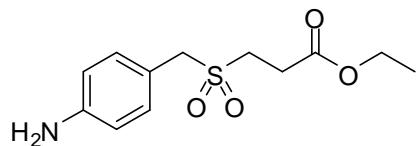
Una mezcla de 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (Aldrich, 3,8 g; 17,6 mmol) en acetona (100 ml) se trató con carbonato de potasio (2,22 g; 15,9 mmol) y 3-mercaptopropanoato de etilo (Aldrich, 2,14 g; 15,9 mmol). Despues de agitar a TA durante 18 horas la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetona. Las fracciones orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de Et₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,6 g, 84%).
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,82 (2H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,57 (1H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto intermedio 41: 3-(4-nitrobencilsulfonil)propanoato de etilo



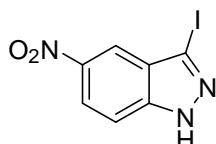
- Una solución de 3-(4-nitrobenciltio)propanoato de etilo (compuesto intermedio 40, 3,5 g; 13 mmol) en DCM (100 ml) se trató con mCPBA (7,0 g; 41 mmol). Después de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se filtró y se vertió en una solución de bicarbonato sódico saturado. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con una solución de bisulfato sódico saturado, solución de bicarbonato sódico saturado y, a continuación, se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,9 g, cant).
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 8,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,40 (2H, s), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto intermedio 42: 3-(4-aminobencilsulfonil)propanoato de etilo



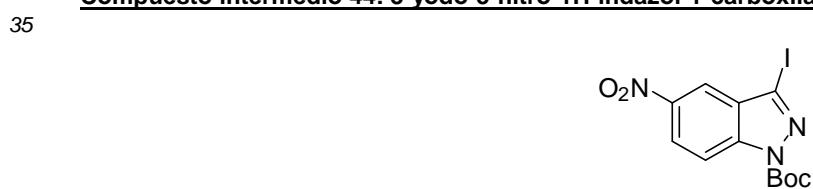
- Una solución de 3-(4-nitrobencilsulfonil)propanoato de etilo (compuesto intermedio 41, 3,9 g; 12,9 mmol) en EtOAc (100 ml) y etanol (200 ml) se trató con paladio (400 mg, al 5% en C). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 5 horas, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,5 g, cant).
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,16 (2H, s), 3,16 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto intermedio 43: 3-yodo-5-nitro-1H-indazol



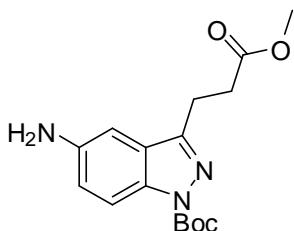
- Una solución de 5-nitro-1H-indazol (Aldrich, 5,0 g; 30,7 mmol) en DMF (60 ml) se trató con yodo (15,6 g; 61,4 mmol) e hidróxido de potasio (6,45 g; 115 mmol) a 65°C. Después de agitar a 65°C durante 1 hora la mezcla se vertió en una solución de metabisulfato sódico saturado (200 ml) y el sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (8,9 g, cant).
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,52 (1H, sa), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 9,2, 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,2 Hz).

Compuesto intermedio 44: 3-yodo-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



- Una solución de 3-yodo-5-nitro-1H-indazol (compuesto intermedio 43, 5,0 g; 17,3 mmol) en MeCN (100 ml) se trató con DMAP (100 mg), trietilamina (2,65 ml; 19,0 mmol) y dicarbonato de diterc-butilo (4,0 g; 18,3 mmol). Después de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se separó entre DCM y agua y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (5,2 g, 77%).
- RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 8,48-8,44 (2H, m), 8,32-8,27 (1H, m), 1,74 (9H, s).

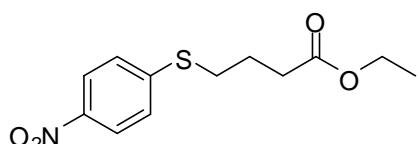
Compuesto intermedio 45: 5-amino-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 3-yodo-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio 44, 4,6 g; 11,8 mmol) en DMF (76 ml) y agua (12 ml) se trató con trietilamina (12 ml; 86 mmol), acrilato de metilo (10,4 ml; 115 mmol) y yoduro de amonio de tetrabutilo (8,6 g; 23 mmol). La mezcla se desgaseó y se añadió diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (1,68 g; 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas y el solvente volátil se eliminó al vacío. La mezcla se vertió sobre agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón claro (1,5 g, 37%). Una solución de este residuo (200 mg; 0,58 mmol) en metanol (100 ml) se trató con paladio (100 mg, al 5% en C). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

15 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 7,85 (1H, d, J = 8,75 Hz), 6,95-6,86 (2H, m), 3,72 (2H, sa), 3,70 (3H, s), 3,25-3,17 (2H, m), 2,93-2,84 (2H, m).

Compuesto intermedio 46: 4-(4-nitrofeniltio)butanoato de etilo

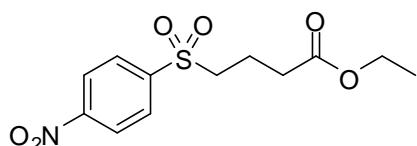


Una solución de 4-nitrobencenotiol (Aldrich, 2,5 g; 16,1 mmol) en acetona (110 ml) se trató con carbonato de potasio (2,22 g; 16,1 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (Aldrich, 3,43 g; 17,6 mmol). Después de agitar a TA durante 18 horas, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetona. Las fracciones orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de Et₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,0 g, 92%).

25 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 8,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,49 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,09-1,98 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz).

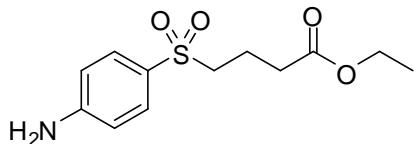
30

Compuesto intermedio 47: 4-(4-nitrofenilsulfonil)butanoato de etilo

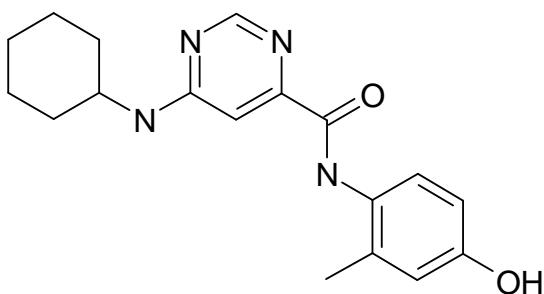


35 Una solución de 4-(4-nitrofeniltio)butanoato de etilo (compuesto intermedio 46, 4,0 g; 14,9 mmol) en DCM (100 ml) se trató con mCPBA (8,0 g; 47 mmol). Después de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se filtró y se vertió en una solución de bicarbonato sódico saturado. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con una solución de bisulfato sódico saturado, solución de bicarbonato sódico saturado y, a continuación, se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,5 g, cant.).

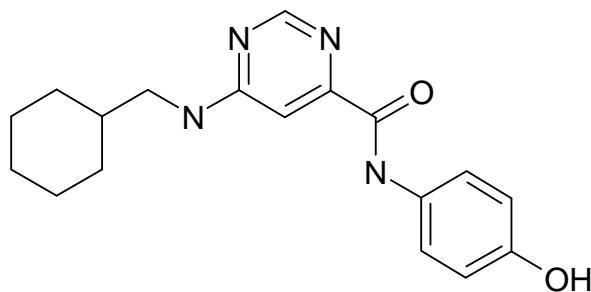
40 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 8,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,29-3,22 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,10-1,99 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuestos intermedio 48: 4-(4-aminofenilsulfonil)butanoato de etilo

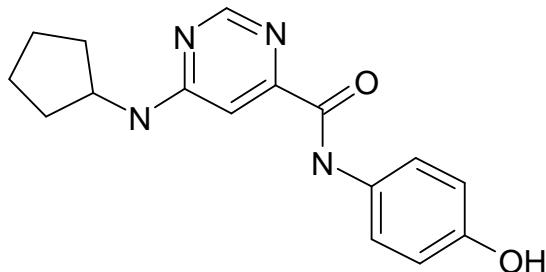
- 5 Una solución de 4-(4-nitrofenilsulfonil)butanoato de etilo (compuesto intermedio 47, 4,5 g; 14,9 mmol) en etanol (200 ml) se trató con paladio (450 mg, al 5% en C). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,0 g, cant.).
 10 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 7,65 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,36 (2H, sa), 4,11 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,15-3,09 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,06-1,96 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1: 6-(ciclohexilamino)-N-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida

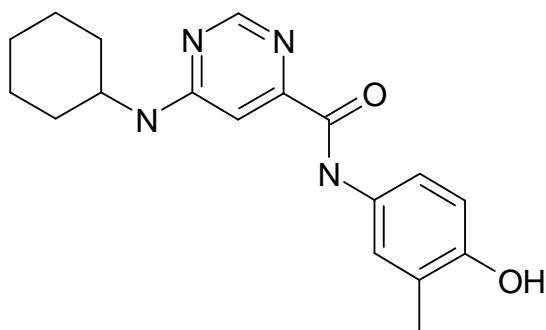
- 15 Una mezcla de 4-amino-*m*-cresol (Fluka, 40,00 mg; 0,32 mmol), ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico, compuesto intermedio 4 (86,2 mg; 0,39 mmol) y trietilamina (136 µl; 0,97 mmol) en DMF seca (5,00 ml) se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (520 mg; 0,65 mmol) y se agitó durante 16 horas. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la solución se filtró a través de una columna de SPE-NH₂ (2 g). El DCM se evaporó al vacío, 20 la solución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con salmuera; a continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido obtenido se trituró en acetonitrilo para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.
 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,88 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz), 3,86 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,91-1,60 (5H, m), 1,34-1,15 (5H, m). EM (ESI $^+$): 327,1. HPLC (condición A): tR 2,69 min (pureza en HPLC 91,4%).

Ejemplo 2: 6-[(ciclohexilmethyl)amino]-N-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida

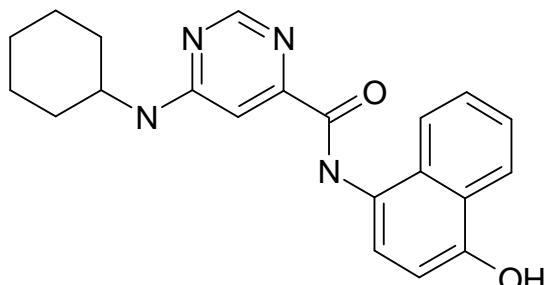
- 30 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[(ciclohexilmethyl)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 6) y 4-amino-fenol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en EtOAc.
 35 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,21 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, s), 6,71 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,21 (2H, m), 2,77-1,46 (6H, m), 1,25-1,06 (3H, m), 1,01-0,85 (2H, m). EM (ESI $^+$): 327,1. HPLC (condición A): tR 3,04 min (pureza en HPLC 96,6%).

Ejemplo 3: 6-(ciclopentilamino)-N-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida

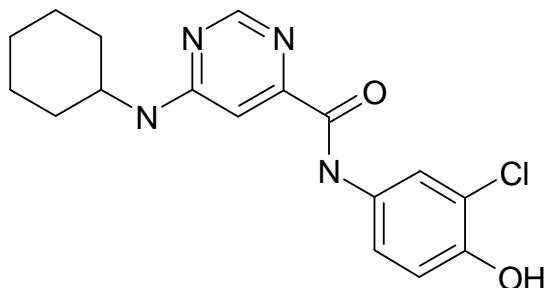
- 5 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[(ciclopentil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 5) y 4-aminofenol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la trituración en acetonitrilo.
 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,22 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, s), 6,72 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,28 (1H, m), 1,94 (2H, m), 1,74-1,40 (6H, m). EM (ESI $^+$): 299,1.
 10 HPLC (condición A): tR 2,17 min (pureza en HPLC 96,6%).

Ejemplo 4: 6-(ciclohexilamino)-N-(4-hidroxi-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida

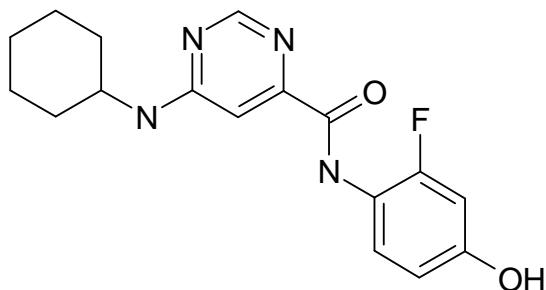
- 15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-o-cresol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón.
 RMN ^1H (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 9,70 (1H, s), 8,45 (s, 1H), 7,45 (1H, d, J =2,5 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz), 7,13 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,21 (2H, sa), 2,2 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,74-1,56 (4H, m), 1,38-1,12 (6H, m). EM (ESI $^+$): 327,1. HPLC (condición A): tR 2,79 min (pureza en HPLC 84,1%).

Ejemplo 5: 6-(ciclohexilamino)-N-(4-hidroxi-1-naftil)pirimidin-4-carboxamida

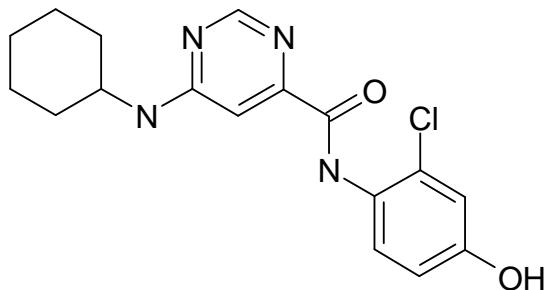
- 25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-1-naftol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris.
 30 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,43 (1H, s), 10,21 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,56-7,46 (3H, m), 7,16 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,89 (1H, m), 1,98-1,57 (5H, m), 1,36-1,16 (5H, m). EM (ESI $^+$): 363,1. HPLC (condición A): tR 3,18 min (pureza en HPLC 86,8%).

Ejemplo 6: N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxamida

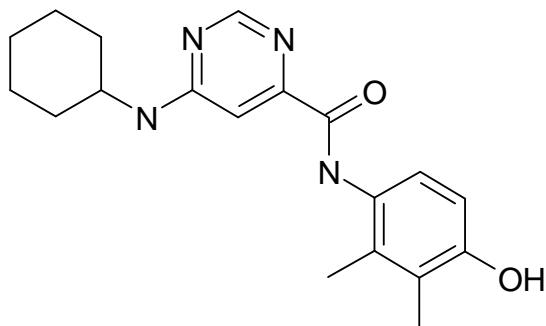
- 5 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-2-clorofenol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en diclorometano.
- 10 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,40 (1H, s), 10,05 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz), 7,13 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,86 (1H, m), 1,91-1,60 (5H, m), 1,34-1,19 (5H, m). EM (ESI $^+$): 347,1. HPLC (condición A): tR 2,95 min (pureza en HPLC 92,9%).

Ejemplo 7: 6-(ciclohexilamino)-N-(2-fluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida

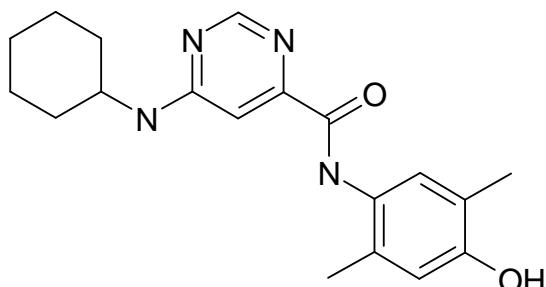
- 15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-3-fluorofenol (Apollo), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en diclorometano.
- 20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,01 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, s), 6,67 (1H, dd, J = 12,5 Hz, J = 2,5 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz), 3,86 (1H, m), 1,91-1,56 (5H, m), 1,34-1,15 (5H, m). EM (ESI $^+$): 331,1. HPLC (condición A): tR 2,86 min (pureza en HPLC 96,9%).

Ejemplo 8: N-(2-cloro-4-hidroxifenil)-6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxamida

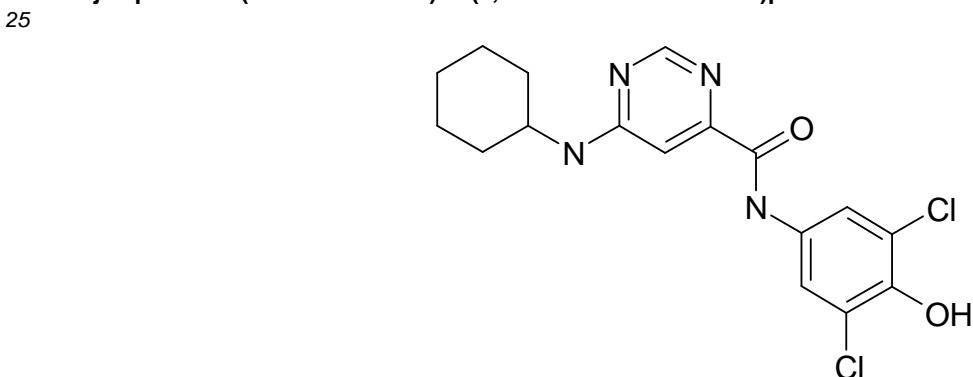
- 25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-3-clorofenol (Chontech), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en diclorometano.
- 30 EM (ESI $^+$): 347,1. HPLC (condición A): tR 3,41 min (pureza en HPLC 96,2%).

Ejemplo 9: 6-(ciclohexilamino)-N-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)pirimidin-4-carboxamida

- 5 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-2,3-xilenol (TCI), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en diclorometano.
- 10 RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,91 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,87 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,91-1,61 (5H, m), 1,56-1,15 (5H, m). EM (ESI $^+$): 341,1. HPLC (condición A): tR 3,02 min (pureza en HPLC 77,8%).

Ejemplo 10: 6-(ciclohexilamino)-N-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)pirimidin-4-carboxamida

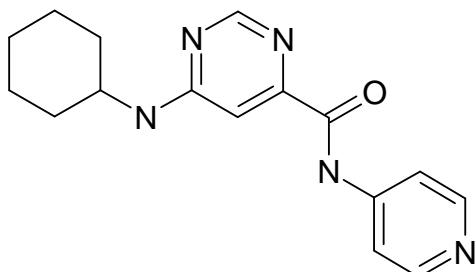
- 15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-2,5-dimetilfenol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.
- 20 RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,83 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,39 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,63 (1H, s), 3,86 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,91-1,60 (5H, m), 1,56-1,15 (5H, m). EM (ESI $^+$): 341,1. HPLC (condición A): tR 2,91 min (pureza en HPLC 89,7%).

Ejemplo 11: 6-(ciclohexilamino)-N-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida

- 25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-2,6-diclorofenol (ABCR), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

EM (ESI⁺): 381,0. HPLC (condición A): tR 3,30 min (pureza en HPLC 79,3%).

Ejemplo 12: 6-(ciclohexilamino)-N-piridin-4-ilpirimidin-4-carboxamida

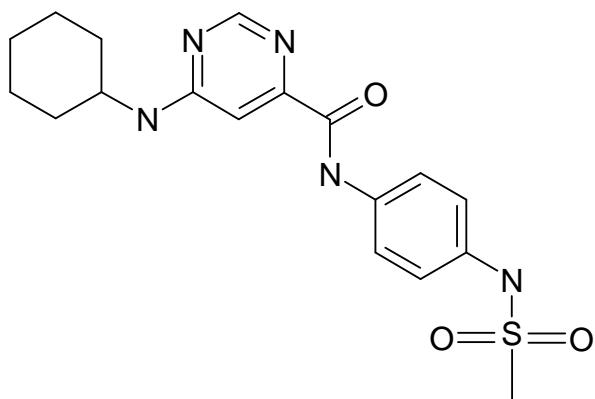


5

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-aminopiridina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

10 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,82 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,47 (2H, d, J= 5,0 Hz), 7,89 (2H, d, J= 5,0 Hz), 7,84 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,16 (1H, s), 3,88 (1H, m), 1,91-1,57 (5H, m), 1,39-1,16 (5H, m). EM (ESI⁺): 298,0. HPLC (condición A): tR 2,12 min (pureza en HPLC 99,4%).

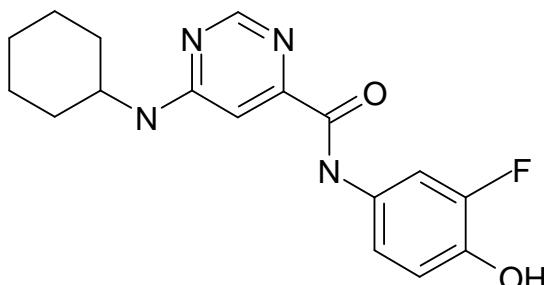
15 **Ejemplo 13: 6-(ciclohexilamino)-N-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}pirimidin-4-carboxamida**



20 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y N-(4-aminofenil)metanosulfonamida (preparado según el método descrito por Lee y col. en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 4136-4142), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en diclorometano.

25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,44 (1H, s), 9,62 (1H, s), 8,53 (1H, s), 7,81 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,17 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,14 (1H, s), 3,86 (1H, m), 2,94 (3H, s), 1,90-1,57 (5H, m), 1,34-1,11 (5H, m). EM (ESI⁺): 390,0. HPLC (condición A): tR 2,66 min (pureza en HPLC 93,0%).

Ejemplo 14: 6-(ciclohexilamino)-N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida

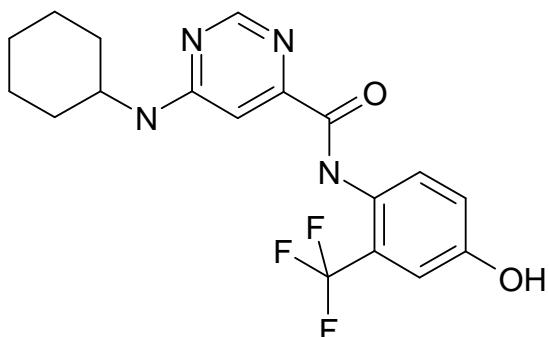


30

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-2-clorofenol (preparado según el método descrito por Aymes, D.J. y Paris, M.R. en Bull. Soc. Chim. Fr. 1980, 3-4, 175-178), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

EM (ESI⁺): 331,1. HPLC (condición A): tR 2,69 min (pureza en HPLC 98,9%).

Ejemplo 15: 6-(ciclohexilamino)-N-[4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-carboxamida

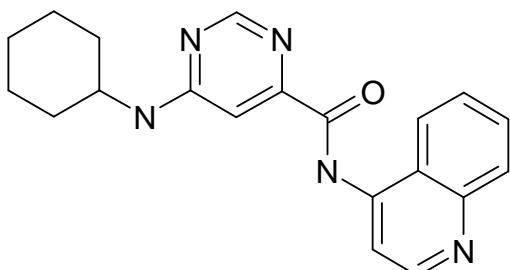


10

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-3-(trifluorometil)fenol (preparado según el método descrito por Filler, R. y Novar, H. J. en Org Chem. 1961, 26, 2707-2710), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,11 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J= 7,5 Hz), 7,80 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,15 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 3,88 (1H, m), 2,06-1,56 (5H, m), 1,34-1,15 (5H, m). EM (ESI⁺): 381,1. HPLC (condición A): tR 3,60 min (pureza en HPLC 94,7%).

Ejemplo 16: 6-(ciclohexilamino)-N-quinolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida



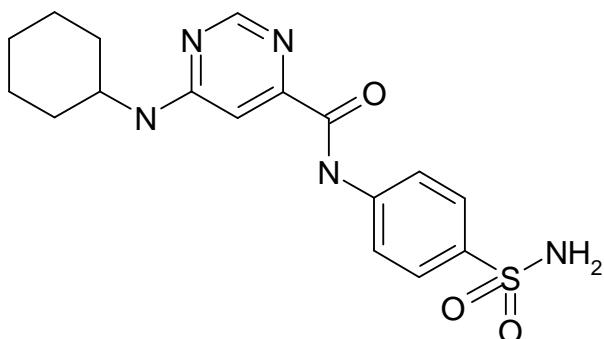
25

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-aminoquinolina (Tyger), se obtuvo el compuesto del título como un sólido rojo tras la trituración en metanol.

30 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,07 (1H, s), 8,87 (1H, d, J= 5,0 Hz), 8,63 (1H, s), 8,22 (1H, d, J= 5,0 Hz), 8,04 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,92 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,80 (1H, t, J= 8,0 Hz), 7,70 (1H, t, J= 8,0 Hz), 7,23 (1H, s), 3,90 (1H, m), 1,98-1,55 (5H, m), 1,40-1,13 (5H, m). EM (ESI⁺): 348,1. HPLC (condición A): tR 2,99 min (pureza en HPLC 92,8%).

Ejemplo 17: N-[4-(aminosulfonil)fenil]-6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxamida

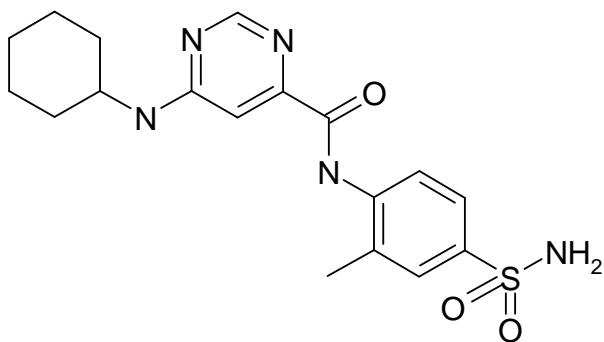
35



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y sulfanilamida (Acros), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en metanol.

- 5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,72 (1H, sa), 9,31 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, sa), 3,83 (1H, m), 1,94-1,84 (2H, m), 1,75-1,63 (2H, m), 1,60-1,50 (1H, m), 1,35-1,11 (5H, m). EM (ESI $^+$): 376,0. HPLC (condición A): tR 2,59 min (pureza en HPLC 99,5%).

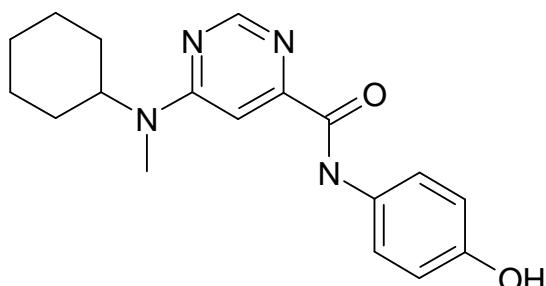
10 **Ejemplo 18: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxamida**



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida (Biofocus), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en metanol.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,22 (1H, sa), 8,48 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65-7,58 (2H, m), 7,20 (2H, sa), 7,10 (1H, s), 3,80 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,77 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,55-1,47 (1H, m), 1,31-1,06 (5H, m). EM (ESI $^+$): 390,0. HPLC (condición A): tR 2,97 min (pureza en HPLC 95,3%).

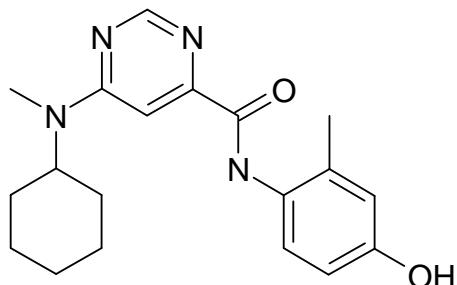
20 **Ejemplo 19: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida**



- 25 Una solución de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida, compuesto intermedio 7 (75,0 mg; 0,30 mmol) en THF (4 ml) se trató con trietilamina (42 μl ; 0,30 mmol) y N-metilciclohexilamina (Aldrich, 43 μl ; 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. Los solventes se eliminaron al vacío, a continuación el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,29 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,59 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,20 (1H, s), 6,72 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 4,75 (1H, m), 2,95 (3H, s), 1,90-1,54 (5H, m), 1,34-1,11 (5H, m). EM (ESI $^+$): 327,4. HPLC (condición A): tR 2,86 min (pureza en HPLC 92,6%).

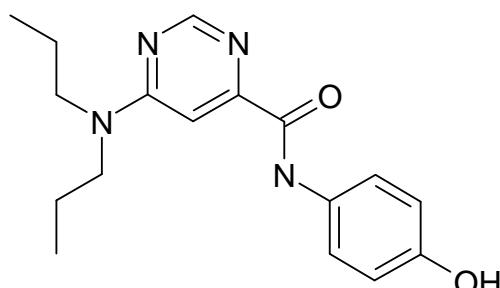
5 **Ejemplo 21: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida**



10 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 8) y N-metilciclohexilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,95 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,59 (1H, s), 7,44 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 7,20 (1H, s), 6,66 (1H, d, $J= 2,5$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J= 8,5$ Hz, $J= 2,5$ Hz), 2,95 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,87-1,77 (2H, m), 1,60-1,11 (9H, m). EM (ESI $^+$): 341,1. HPLC (condición A): tR 3,04 min (pureza en HPLC 96,6%).

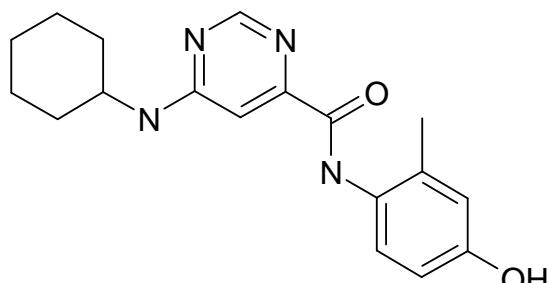
Ejemplo 22: 6-(dipropilamino)-N-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida



20 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 7) y dipropilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón.

25 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,29 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,16 (1H, s), 6,72 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 3,50 (4H, m), 1,57 (4H, m), 0,89 (6H, t, $J= 7,0$ Hz). EM (ESI $^+$): 315,1. HPLC (condición A): tR 2,71 min (pureza en HPLC 78,6%).

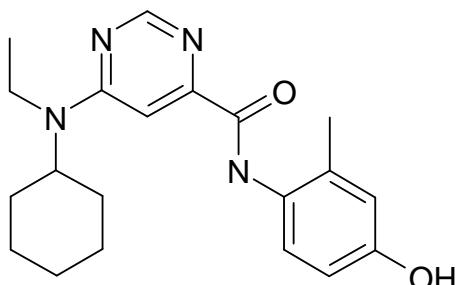
Ejemplo 23: 6-(cicloheptilamino)-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



30 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 8) y cicloheptilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,88 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J= 7,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 7,13 (1H, s), 6,64 (1H, d, $J= 2,5$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J= 8,5$ Hz, $J= 2,5$ Hz), 4,06 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,94-1,85 (2H, m), 1,67-1,42 (10H, m). EM (ESI $^+$): 341,1. HPLC (condición A): tR 3,00 min (pureza en HPLC 99,5%).

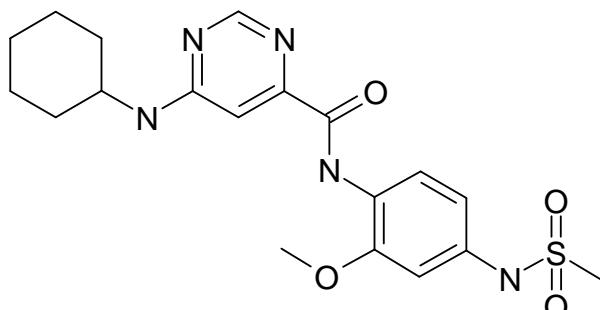
5 **Ejemplo 25: 6-[ciclohexil(etil)amino]-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida**



10 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 8) y N-etilciclohexilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,88 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,53 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 7,1 (1H, s), 6,59 (1H, d, $J= 2,5$ Hz), 6,53 (1H, dd, $J= 8,5$ Hz, $J= 2,5$ Hz), 3,43 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,74-1,70 (2H, m), 1,58-1,47 (6H, m), 1,32-1,28 (2H, m), 1,11-1,01 (5H, m). EM (ESI $^+$): 355,1. HPLC (condición A): tR 3,24 min (pureza en HPLC 97,6%).

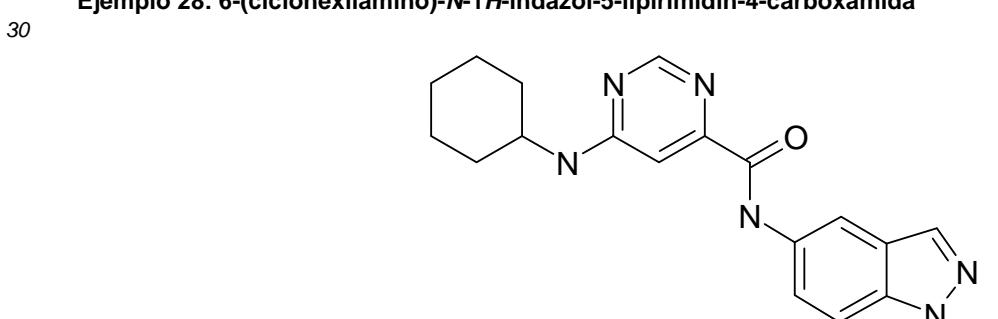
Ejemplo 27: 6-(ciclohexilamino)-N-{2-metoxi-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}pirimidin-4-carboxamida



20 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y N-(4-amino-3-metoxifenil)metanosulfonamida (Kaironkem), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en DCM.

25 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (1H, s), 9,67 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 7,85 (1H, d, $J= 7,5$ Hz), 7,17 (1H, s), 6,96 (1H, d, $J= 2,0$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J= 8,5$ Hz, $J= 2,0$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 1,91-1,58 (5H, m), 1,39-1,16 (5H, m). EM (ESI $^+$): 419,9. HPLC (condición A): tR 3,43 min (pureza en HPLC 99,2%).

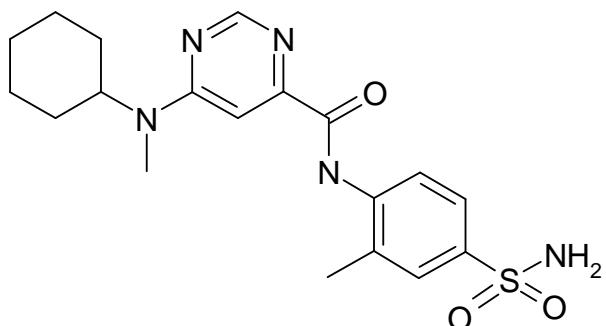
Ejemplo 28: 6-(ciclohexilamino)-N-1*H*-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 5-aminoindazol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido rosa tras la trituración en DCM.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (1H, s), 10,48 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,79 (1H, d, J= 7,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,19 (1H, s), 3,89 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,75-1,52 (3H, m), 1,39-1,21 (5H, m). EM (ESI $^+$): 337,0. HPLC (condición A): tR 2,49 min (pureza en HPLC 97,1%).

Ejemplo 29: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxamida



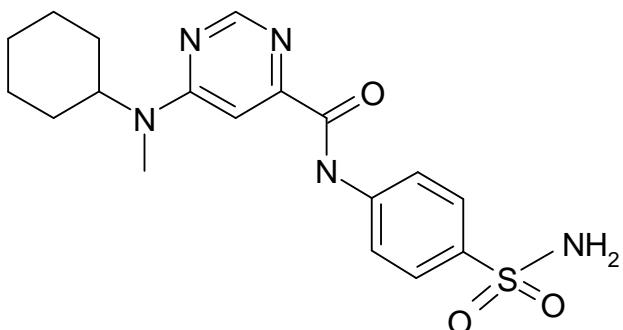
10

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida (Biofine), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante HPLC preparativa.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (1H, s), 8,65 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,08 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,73-7,68 (2H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 4,5 (1H, sa), 2,99 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,90-1,13 (11H, m). EM (ESI $^+$): 404,0. HPLC (condición A): tR 3,44 min (pureza en HPLC 99,2%).

Ejemplo 30: N-[4-(aminosulfonil)fenil]-6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxamida

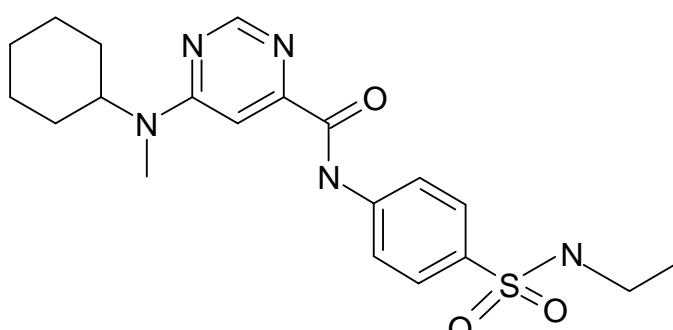
20



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-amino-bencenosulfonamida (Acros), se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro tras la purificación mediante HPLC preparativa. EM (ESI $^+$): 390,0. HPLC (condición A): tR 2,91 min (pureza en HPLC 99,7%).

Ejemplo 31: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-{4-[(etilamino)sulfonil]fenil}pirimidin-4-carboxamida

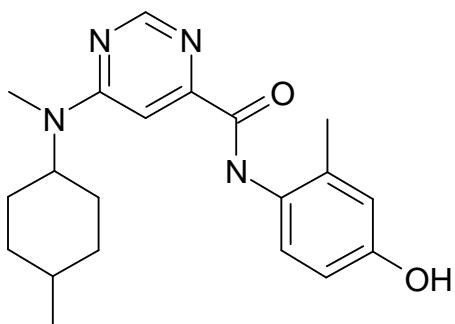
30



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-amino-N-etil-bencenosulfonamida (Oakwood), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en metanol.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,10 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,77 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,46 (1H, sa), 7,25 (1H, sa), 4,5 (1H, sa), 2,98 (3H, s), 2,78 (2H, c, $J= 7,5$ Hz), 1,86-1,10 (10H, m), 0,97 (3H, t, $J= 7,5$ Hz). EM (ESI $^+$): 418,1. HPLC (condición A): tR 3,54 min (pureza en HPLC 99,4%).

Ejemplo 32: N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-6-[metil(4-metilciclohexil)amino]pirimidin-4-carboxamida



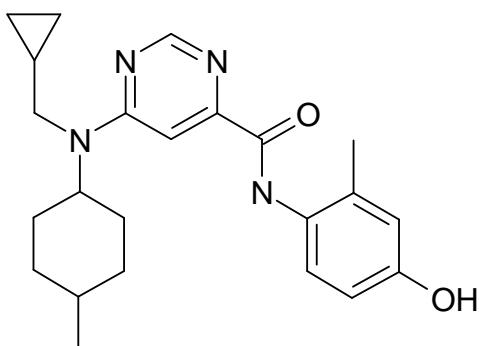
10

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 8) y N,N-dimetilciclohexanamina (Enamine), se obtuvo el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros cis-trans, como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

15 EM (ESI $^+$): 355,0. HPLC (condición A): tR 3,37 min (pureza en HPLC 90,5%).

Ejemplo 33: 6-[ciclohexil(ciclopropilmethyl)amino]-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida

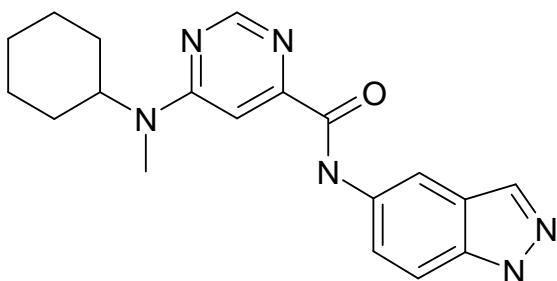
20



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 8) y ciclohexilciclopropanometilamina (Chembridge), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

25 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J= 2,0$ Hz), 7,47 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 7,29 (1H, d, $J= 2,0$ Hz), 6,66 (1H, d, $J= 2,5$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J= 8,5$ Hz, $J= 2,5$ Hz), 4,5 (1H, sa), 3,40 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,83-0,99 (11H, m), 0,51 (2H, m), 0,36 (2H, m). EM (ESI $^+$): 381,0. HPLC (condición A): tR 3,87 min (pureza en HPLC 95,8%).

Ejemplo 35: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida

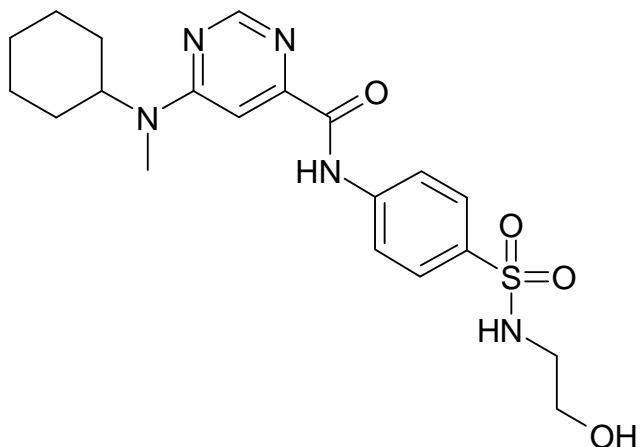


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 5-aminoindazol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

- 5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J= 1,0$ Hz), 8,36 (1H, d, $J= 2,0$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,75 (1H, dd, $J= 9,0$ Hz, $J= 2,0$ Hz), 7,53 (1H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,26 (1H, m), 4,5 (1H, sa), 2,99 (3H, s), 1,83-1,14 (10H, m). EM (ESI $^+$): 351,2. HPLC (condición A): tR 2,74 min (pureza en HPLC 99,3%).

10

Ejemplo 37: 6-[cyclohexyl(methyl)amino]-N-(4-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}fenil)pirimidin-4-carboxamida

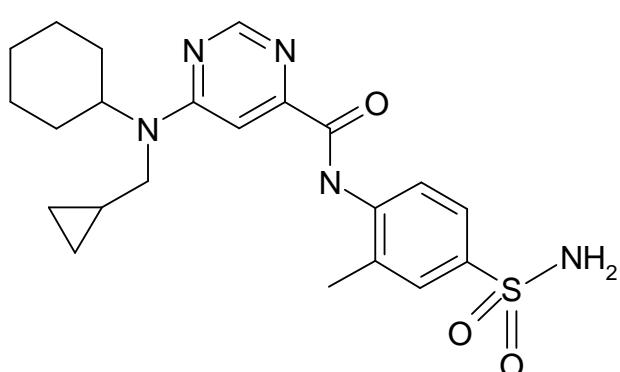


- 15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-amino-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (preparado según el método descrito por R.N. Misra y col. en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 2973-2977), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (1H, s), 8,65 (1H, d, $J= 1,0$ Hz), 8,10 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,77 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,52 (1H, sa), 7,26 (1H, sa), 4,69 (1H, sa), 4,1 (1H, sa), 3,36 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,78 (2H, d, $J= 6,5$ Hz), 1,82-1,10 (10H, m). EM (ESI $^+$): 434,3. HPLC (condición A): tR 2,94 min (pureza en HPLC 98,8%).

25

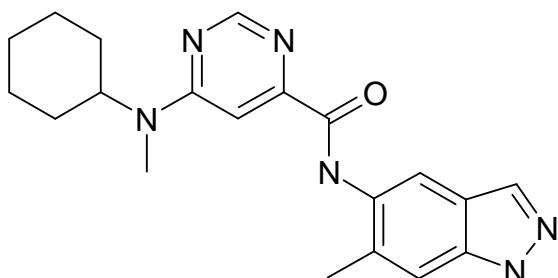
Ejemplo 38: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[cyclohexyl(ciclopropylmethyl)amino]pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida (Biofine), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino tras la trituración en metanol.

- 5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J= 2,5$ Hz), 8,08 (1H, d, $J= 8,5$ Hz), 7,73-7,65 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,31 (2H, s), 3,40 (1H, m), 3,17 (2H, d, $J= 7,0$ Hz), 2,38 (3H, s), 1,83-0,85 (11H, m), 0,51 (2H, m), 0,36 (2H, m). EM (ESI $^+$): 444,0. HPLC (condición A): tR 4,26 min (pureza en HPLC 96,1%).

Ejemplo 39: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-(6-metil-1H-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida

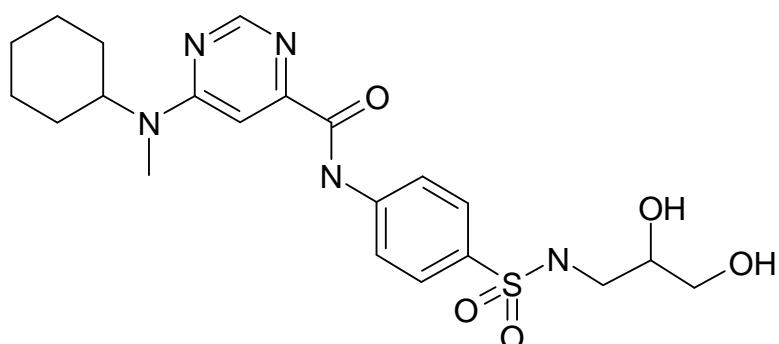


10

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 5-amino-6-metilindazol (Bionet), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige tras la trituración en DCM.

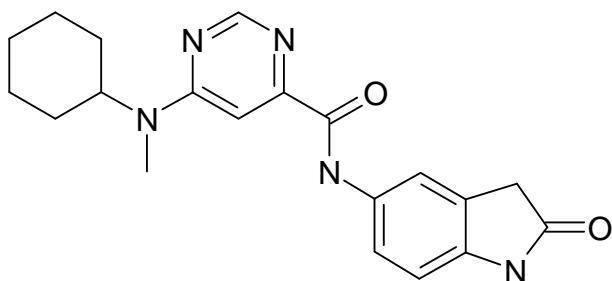
- 15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (1H, s), 10,08 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J= 1,0$ Hz), 8,01 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,10 (1H, sa), 4,5 (1H, sa), 2,83 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,70-1,00 (10H, m). EM (ESI $^+$): 365,1. HPLC (condición A): tR 3,05 min (pureza en HPLC 96,9%).

20 **Ejemplo 40: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-(4-{{[(2,3-dihidroxipropil)amino]sulfonil}fenil})pirimidin-4-carboxamida**



- 25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida (compuesto intermedio 14), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en DCM.
- RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J= 1,0$ Hz), 8,10 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,78 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,41 (1H, sa), 7,25 (1H, sa), 4,76 (1H, d, $J= 5,0$ Hz), 4,53 (1H, t, $J= 5,0$ Hz), 4,0 (1H, sa), 3,45 (1H, m), 3,26 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,59 (1H, m), 1,83-1,14 (10H, m). EM (ESI $^+$): 464,3. HPLC (condición A): tR 2,75 min (pureza en HPLC 93,6%).

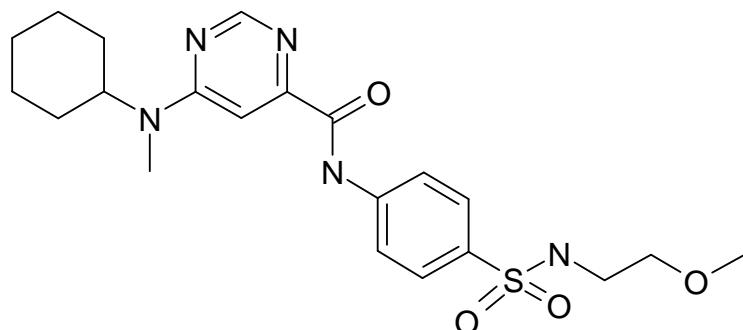
Ejemplo 41: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-aminooxiindol (Apollo), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en DCM .

5 RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (1H, s), 10,36 (1H, s), 8,62 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,65 (1H, d, J= 8,5 Hz, J= 2,0 Hz), 7,21 (1H, sa), 6,79 (1H, d, J= 8,5 Hz), 4,7 (1H, sa), 3,49 (2H, s), 2,97 (3H, s), 1,87-1,09 (10H, m). EM (ESI⁺): 366,3. HPLC (condición A): tR 2,40 min (pureza en HPLC 98,9%).

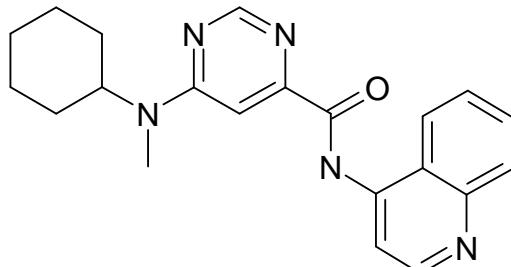
10 **Ejemplo 42: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenil)pirimidin-4-carboxamida**



15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-amino-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida (compuesto intermedio 15), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

20 RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (1H, s), 8,65 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,10 (2H, m), 7,77 (2H, m), 7,64 (1H, sa), 7,25 (1H, sa), 4,80 (1H, sa), 3,30 (2H, t, J= 6,0 Hz), 3,17 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,90 (2H, t, J= 6,0 Hz), 1,83-1,14 (10H, m). EM (ESI⁺): 448,3. HPLC (condición A): tR 2,92 min (pureza en HPLC 99,3%).

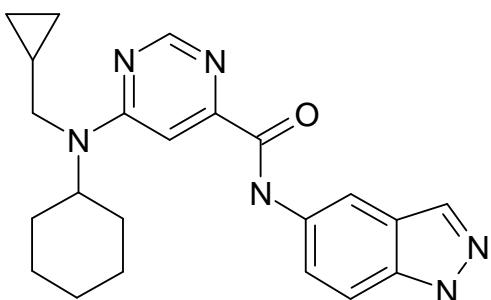
Ejemplo 43: 6-[ciclohexil(metil)amino]-N-quinolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida



25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(metil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 10) y 4-aminoquinolina (Tyger), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecido tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

30 RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (1H, s), 8,90 (1H, d, J= 5,0 Hz), 8,73 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,24 (1H, d, J= 5,0 Hz), 8,07 (2H, m), 7,83 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,32 (1H, sa), 4,5 (1H, sa), 3,01 (3H, s), 1,85-1,10 (10H, m). EM (ESI⁺): 362,2. HPLC (condición A): tR 3,40 min (pureza en HPLC 98,8%).

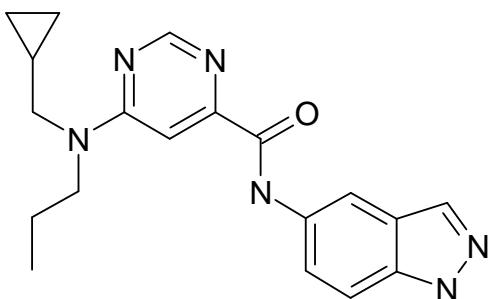
Ejemplo 44: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-1*H*-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 16) y ciclohexilciclopropanometilamina (Chembridge), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (1H, s), 10,64 (1H, s), 8,73 (1H, d, *J*= 1,0 Hz), 8,42 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,82 (1H, dd, *J*= 9,0 Hz, *J*= 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, *J*= 9,0 Hz), 7,40 (1H, s), 4,5 (1H, sa), 3,47 (2H, m), 1,96-1,05 (11H, m), 0,59 (2H, m), 0,43 (2H, m). EM (ESI $^+$): 391,0. HPLC (condición A): tR 3,18 min (pureza en HPLC 95,8%).

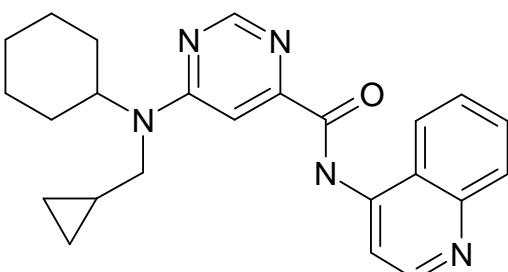
10 **Ejemplo 45: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-1*H*-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida**



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de 6-cloro-N-1*H*-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 16) y *n*-propilciclopropanometilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como una espuma beige con un rendimiento del 89%.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,64 (1H, *J*= 1,0 Hz), 8,36 (1H, *J*= 1,0 Hz), 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, dd, *J*= 9,0 Hz, *J*= 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, *J*= 9,0 Hz), 7,28 (1H, s), 3,54 (4H, m), 1,64 (2H, m), 1,09 (1H, m), 0,91 (3H, t, *J*= 7,0 Hz), 0,50 (2H, m), 0,34 (2H, m). EM (ESI $^+$): 351,0. HPLC (condición A): tR 2,91 min (pureza en HPLC 95,5%).

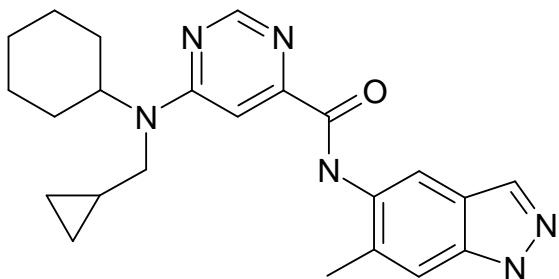
20 **Ejemplo 46: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-quinolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida**



25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 4-aminoquinolina (Tyger), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

30 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (1H, s), 8,91 (1H, d, *J*= 5,0 Hz), 8,75 (1H, d, *J*= 1,0 Hz), 8,24 (1H, d, *J*= 5,0 Hz), 8,10-8,05 (2H, m), 7,84 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,40 (1H, d, *J*= 1,0 Hz), 4,5 (1H, sa), 3,45 (2H, m), 1,84-1,00 (11H, m), 0,54 (2H, m), 0,39 (2H, m). EM (ESI $^+$): 402,4. HPLC (condición A): tR 4,25 min (pureza en HPLC 99,5%).

Ejemplo 47: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida

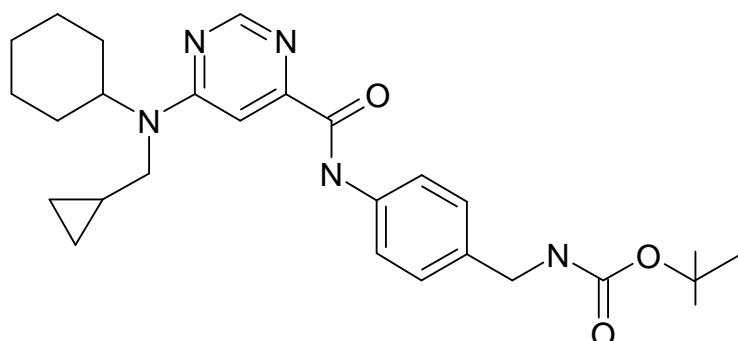


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 5-amino-6-metilindazol (Bionet), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecido tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,96 (1H, s), 10,22 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 8,17 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 4,5 (1H, sa), 3,42 (2H, m), 2,41 (3H, s), 1,84-1,01 (11H, m), 0,52 (2H, m), 0,37 (2H, m). EM (ESI $^+$): 405,4. HPLC (condición A): tR 4,48 min (pureza en HPLC 98,4%).

10 **Ejemplo 48: diclorhidrato de N-[4-(aminometil)fenil]-6-[cyclohexyl(cyclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxamida**

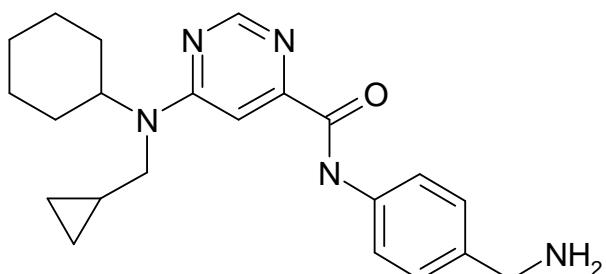
Etapa 1: {4-[(6-[cyclohexyl(cyclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}bencil carbamatode terc-butilo



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y (4-amino-bencil)-carbamato de *terc*-butilo (Astatech), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento del 82% tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (1H, s), 8,65 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 7,81 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,37 (1H, t, $J=6,0$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 7,22 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 4,5 (1H, sa), 4,09 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 3,40 (2H, m), 1,83-1,15 (11H, m), 1,40 (9H, s), 0,52 (2H, m), 0,37 (2H, m). EM (ESI $^+$): 480,1. HPLC (condición A): tR 4,59 min (pureza en HPLC 94,2%).

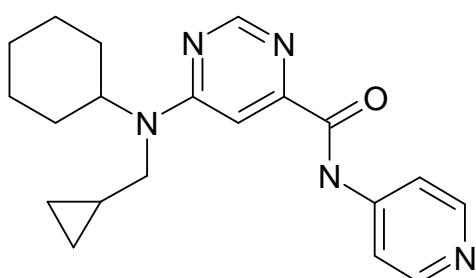
Etapa 2: diclorhidrato de N-[4-(aminometil)fenil]-6-[cyclohexyl(cyclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxamida



Una solución de {4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil carbamato de *terc*-butilo (175,00 mg; 0,36 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,82 ml; 4,00 M; 7,30 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h, a continuación los solventes se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (163,1 mg, 99%).

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,2 (1H, sa), 8,72 (1H, s), 8,38 (3H, sa), 7,96 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,5 Hz), 6,2 (1H, sa), 4,5 (1H, sa), 4,00 (2H, c, J= 5,5 Hz), 3,52 (2H, m), 1,82-1,05 (11H, m), 0,52 (2H, m), 0,41 (2H, m). EM (ESI $^+$): 352,4. HPLC (condición A): tR 3,04 min (pureza en HPLC 100,0%).

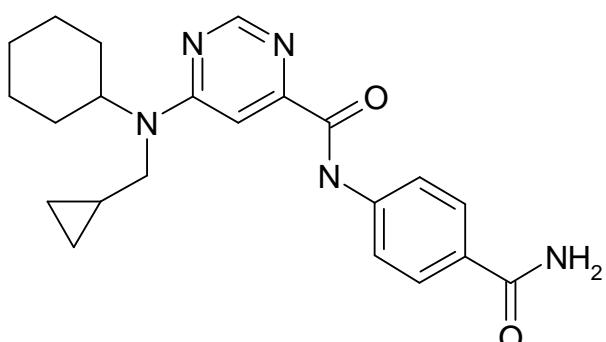
10 **Ejemplo 49: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-piridin-4-ilpirimidin-4-carboxamida**



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 4-aminopiridina (Tyger), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (1H, s), 8,68 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,49 (2H, m), 7,91 (2H, m), 7,32 (1H, d, J= 1,0 Hz), 4,5 (1H, sa), 3,40 (2H, m), 1,82-1,00 (11H, m), 0,51 (2H, m), 0,37 (2H, m). EM (ESI $^+$): 402,4. HPLC (condición A): tR 3,34 min (pureza en HPLC 100,0%).

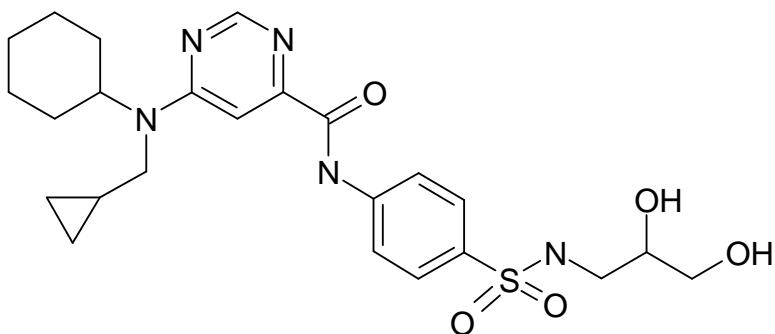
20 **Ejemplo 50: N-[4-(aminocarbonil)fenil]-6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxamida**



25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 4-aminobenzamida (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón con un rendimiento del 85% tras la trituración en DCM.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (1H, s), 8,67 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,98 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,90 (1H, sa), 7,87 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,33 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,31 (1H, sa), 4,5 (1H, sa), 3,40 (2H, m), 1,83-0,98 (11H, m), 0,52 (2H, m), 0,36 (2H, m). EM (ESI $^+$): 394,4. HPLC (condición A): tR 3,79 min (pureza en HPLC 93,2%).

Ejemplo 51: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-[(2,3-dihidroxipropil)amino]sulfonil)fenil)pirimidin-4-carboxamida

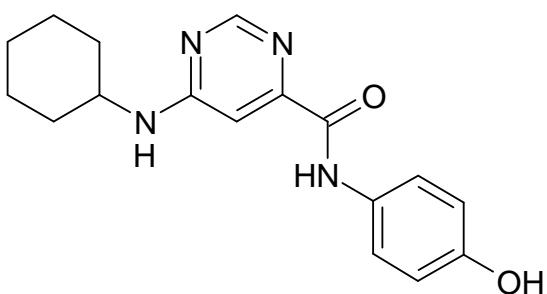


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 4-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida (compuesto intermedio 15), se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón tras la purificación mediante chromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,91 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J= 1,0$ Hz), 8,10 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,78 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,42 (1H, sa), 7,33 (1H, sa), 4,77 (1H, d, $J= 5,0$ Hz), 4,8 (1H, sa), 4,54 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,17 (1H, d, $J= 5,5$ Hz), 2,86 (1H, m), 2,58 (1H, m), 1,83-0,99 (11H, m), 0,52 (2H, m), 0,38 (2H, m). EM (ESI $^+$): 504,4. HPLC (condición A): tR 3,62 min (pureza en HPLC 100,0%).

10

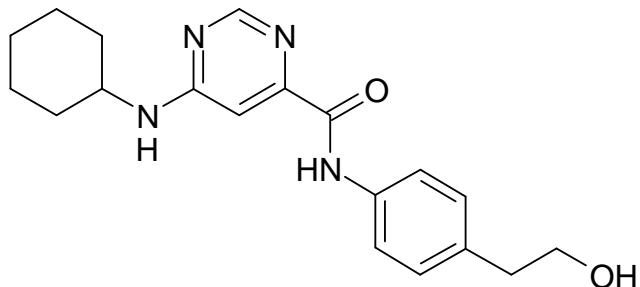
Ejemplo 52: 6-(ciclohexilamino)-N-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxamida



15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 4-aminofenol (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillento.

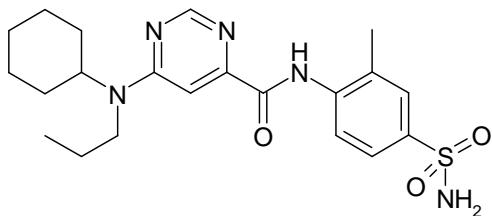
20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J= 6,0$ Hz), 7,67 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,18 (1H, s), 6,76 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 3,91 (1H, m), 1,94 (2H, m), 1,80-1,60 (3H, m), 1,45-1,18 (5H, m). EM (ESI $^+$): 313,1. HPLC (condición A): tR 2,49 min (pureza en HPLC 95,4%).

Ejemplo 53: 6-(ciclohexilamino)-N-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]pirimidin-4-carboxamida

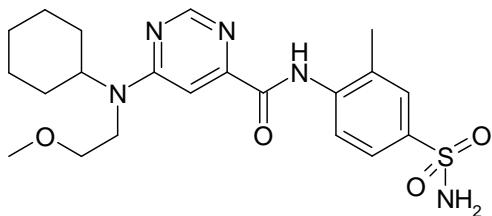


25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexilamino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 2-(4-aminofenil)etanol (Fluka), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la trituración en acetonitrilo.

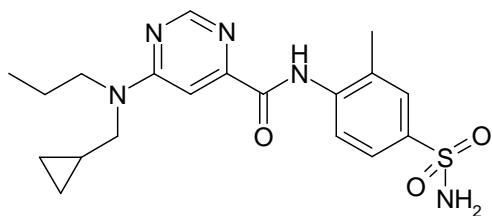
30 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J= 6,0$ Hz), 7,78 (2H, d, $J= 9,0$ Hz), 7,21 (3H, m), 4,67 (1H, d, $J= 6,0$ Hz), 3,92 (1H, m), 3,63 (2H, m), 2,73 (2H, d, $J= 6,0$ Hz), 1,94 (2H, m), 1,80-1,55 (3H, m), 1,45-1,17 (5H, m). EM (ESI $^+$): 341,1. HPLC (condición A): tR 2,61 min (pureza en HPLC 94,1%).

Ejemplo 54: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[ciclohexil(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida

- 5 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y ciclohexilpropilamina (Chembridge), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beis con un rendimiento del 82%.
- 10 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,36 (1H, sa), 8,66 (1H, s), 8,08 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,73- 7,68 (2H, m), 7,30 (2H, sa), 7,17 (1H, sa), 4,80 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,85-1,10 (14H, m), 0,94 (3H, t, J= 6,5 Hz). EM (ESI+): 431,9. HPLC (condición A): tR 4,19 min (pureza en HPLC 97,6%).

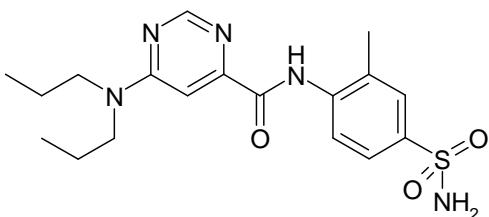
Ejemplo 55: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[ciclohexil(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-carboxamida

- 15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y ciclohexil-(2-metoxi-ethyl)-amina (compuesto intermedio 26), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 82%.
- 20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,37 (1H, sa), 8,68 (1H, s), 8,09 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,74- 7,68 (2H, m), 7,35 (1H, sa), 7,30 (2H, sa), 4,71 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,49 (2H, t, J= 6,5 Hz), 3,26 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,89-1,11 (10H, m). EM (ESI+): 448,0. HPLC (condición A): tR 3,88 min (pureza en HPLC 97,3%).

Ejemplo 56: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida

- 25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y propilciclopropanometilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 86%.
- 30 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,36 (1H, sa), 8,63 (1H, s), 8,07 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 2,0 Hz), 7,29 (3H, sa), 3,54 (4H, sa), 2,37 (3H, s), 1,61 (2H, sextete, J= 7,0 Hz), 1,07 (1H, sa), 0,90 (3H, t, J= 7,0 Hz), 0,48 (2H, m), 0,33 (2H, m). EM (ESI+): 403,9. HPLC (condición A): tR 3,57 min (pureza en HPLC 99,4%).

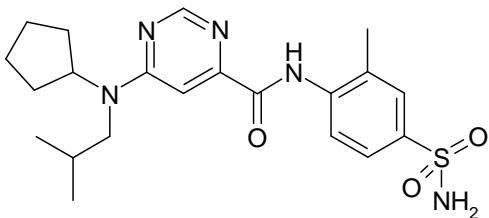
- 35 **Ejemplo 57: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-(dipropilamino)pirimidin-4-carboxamida**



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y dipropilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 87%.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,36 (1H, sa), 8,64 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,08 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 2,0 Hz), 7,30 (2H, sa), 7,23 (1H, d, J= 1,0 Hz), 3,53 (4H, sa), 2,38 (3H, s), 1,60 (4H, sextete, J= 7,0 Hz), 0,91 (6H, t, J= 7,0 Hz). EM (ESI+): 392,3. HPLC (condición A): tR 3,40 min (pureza en HPLC 98,2%).

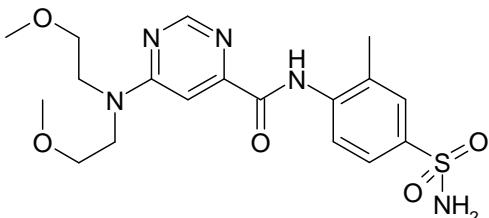
Ejemplo 58: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[ciclopentil(isobutil)amino]pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y ciclopentil-isobutil-amina (compuesto intermedio 27), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 80%.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,36 (1H, sa), 8,66 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,08 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 2,0 Hz), 7,33 (2H, sa), 7,30 (1H, sa), 4,57 (1H, m), 3,37 (2H, d, J= 7,0 Hz), 2,38 (3H, s), 2,10-1,58 (9H, m), 0,90 (6H, d, J= 6,5 Hz). EM (ESI+): 432,3. HPLC (condición A): tR 4,22 min (pureza en HPLC 99,9%).

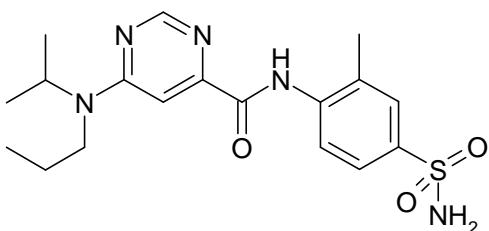
Ejemplo 59: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[bis(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y bis(2-metoxietil)amina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 84%.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,37 (1H, sa), 8,65 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,07 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,31 (2H, m), 3,84 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,55 (4H, t, J= 5,5 Hz), 3,26 (6H, s), 2,38 (3H, s). EM (ESI+): 424,3. HPLC (condición A): tR 2,19 min (pureza en HPLC 99,9%).

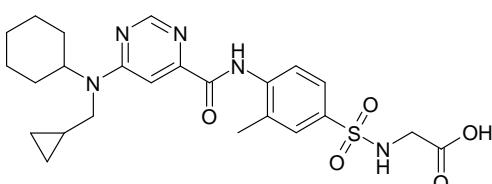
Ejemplo 60: N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-6-[isopropil(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (2-metil-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 17) y propil-isopropilamina (Matrix), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,37 (1H, sa), 8,66 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,08 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 2,0 Hz), 7,30 (2H, sa), 7,21 (1H, sa), 5,10 (1H, m), 3,35 (2H, sa), 2,38 (3H, s), 1,57 (2H, sextete, J= 7,0 Hz), 1,21 (6H, d, J= 6,5 Hz), 0,95 (3H, t, J= 7,0 Hz). EM (ESI+): 392,2. HPLC (condición A): tR 3,24 min (pureza en HPLC 98,5%).

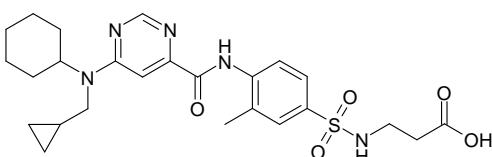
10 **Ejemplo 61: N-{(4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-3-metilfenil}sulfonil)glicina**



15 Una solución de 2-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de metilo (compuesto intermedio 33, 123 mg; 0,31 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en etanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)ciclohexanamina (56,6 mg; 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener una mezcla de 2-(4-(6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de metilo y 2-(4-(6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de etilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se redissolvió en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con una solución de NaOH 5 N (1 ml). Después de agitar a TA durante 5 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redissolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (136 mg, 87%).

20 30 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,31 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,5 Hz,), 7,78-7,72 (2H, m), 7,42 (1H, s), 5,11 (1H, sa), 3,85 (2H, d, J = 3,7 Hz), 3,47-3,30 (2H, ma), 2,48 (3H, s), 1,93-1,81 (4H, m), 1,79-1,68 (1H, m), 1,61-1,39 (4H, m), 1,28-1,12 (2H, m), 1,11-0,96 (1H, m), 0,63-0,53 (2H, m), 0,40-0,33 (2H, m). EM (APCI+): 502. HPLC (condición C): tR 4,41 min (pureza en HPLC 92,0%).

35 **Ejemplo 62: N-{(4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-3-metilfenil}sulfonil)beta-alanina**

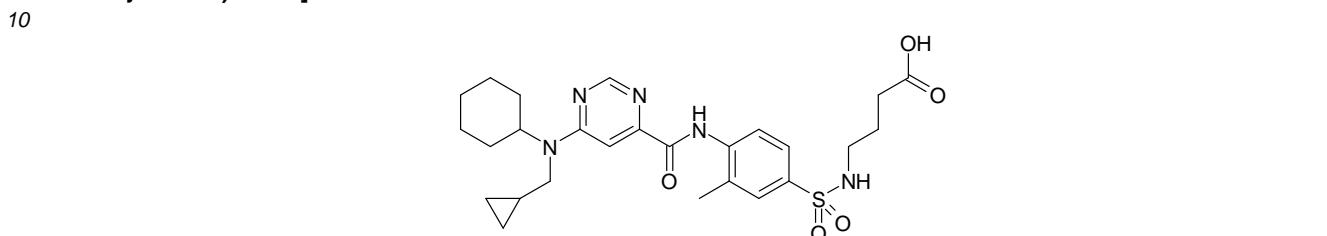


40 Una solución de 3-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo (compuesto intermedio 34, 140 mg; 0,31 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en etanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)ciclohexanamina (56,6 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se redujo a una décima parte de su volumen al vacío. El sólido formado se trituró con agua y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(4-(6-(cyclohexyl(cyclopropylmethyl)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo que se usó directamente sin ninguna purificación adicional. El

residuo se disolvió de nuevo en DCM (4,5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

5 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,58 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,35 (1H, sa), 7,74 (2H, s), 7,52 (1H, s), 5,63 (1H, s), 3,67-3,28 (2H, m), 3,31-3,12 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,48 (3H, s), 1,98-1,67 (5H, m), 1,66-1,37 (5H, m), 1,30-1,11 (1H, m) 1,12-0,94 (1H, m), 0,69-0,50 (2H, m), 0,44-0,30 (2H, m). EM (APCI+): 516. HPLC (condición C): tR 4,38 min (pureza en HPLC 97,3%).

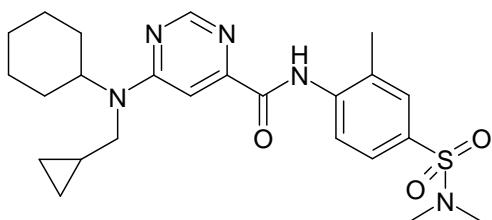
Ejemplo 63: ácido 4-[{(4-[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]-3-metilfenil}sulfonil]amino]butanoico



Una solución de 4-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)butanoato de etilo (compuesto intermedio 35, 123 mg; 0,31 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en etanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)ciclohexanamina (56,6 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 4-(4-(6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)butanoato de etilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y THF (10 ml) y se trató con una solución de NaOH 5 N (1 ml). Despues de agitar a TA durante 5 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redissolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 73%).

20 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,52 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,33 (1H, sa), 7,78-7,72 (2H, m), 7,50 (1H, s), 4,85 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,43 (2H, sa), 3,04 (2H, c aparente, J = 6,5 Hz), 2,47 (3H, s), 2,43-2,35 (2H, m), 1,93-1,70 (7H, m), 1,63-1,39 (5H, m), 1,29-1,25 (1H, m), 1,11-0,98 (1H, ma), 0,66-0,54 (2H, ma), 0,42-0,36 (2H, m). EM (APCI+): 530. HPLC (condición C): tR 4,38 min (pureza en HPLC 90,3%).

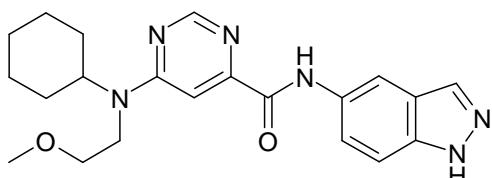
Ejemplo 64: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-{4-[(dimetilamino)sulfonil]-2-metilfenil}pirimidin-4-carboxamida



35 Una solución de cloruro de 4-[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]-3-metilbenzenosulfonilo (compuesto intermedio 20, 50 mg; 0,11 mmol) en THF (5 ml) se trató con diisopropiletilamina con soporte polimérico (60,7 mg; 0,22 mmol) y dimetilamina (8 μl ; 0,13 mmol, Aldrich) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La resina se filtró y los solventes se evaporaron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) usando como eluyente éter de petróleo/EtOAC para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo.

40 EM (ESI+): 472,4. HPLC (condición A): tR 3,34 min (pureza en HPLC 98,9%).

Ejemplo 66: 6-[ciclohexil(2-metoxietil)amino]-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida

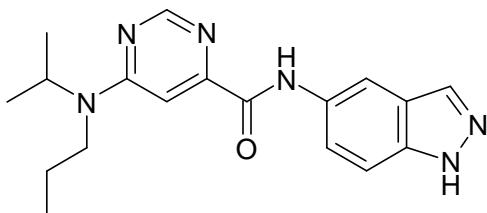


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y ciclohexil-(2-metoxi-etil)-amina (compuesto intermedio 26), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,05 (1H, sa), 10,57 (1H, sa), 8,67 (1H, s), 8,36 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 1,5 Hz), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,34 (1H, s), 5,76 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,49 (2H, t, J= 6,5 Hz), 3,30 (3H, s), 1,83-1,11 (10H, m). EM (ESI+): 395,3. HPLC (condición A): tR 3,09 min (pureza en HPLC 90,8%).

Ejemplo 67: N-1H-indazol-5-il-6-[isopropil(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida

10

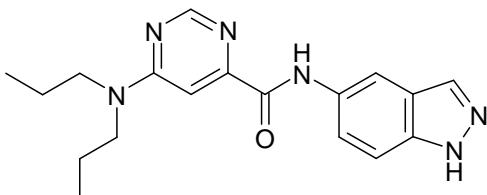


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y propil-isopropilamina (Matrix), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,05 (1H, sa), 10,62 (1H, s), 8,65 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,36 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 1,5 Hz), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,21 (1H, sa), 5,1 (1H, m), 3,35 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,21 (6H, d, J= 6,5 Hz), 0,95 (3H, t, J= 7,0 Hz). EM (ESI+): 339,3. HPLC (condición A): tR 2,29 min (pureza en HPLC 100%).

20

Ejemplo 68: 6-(dipropilamino)-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida

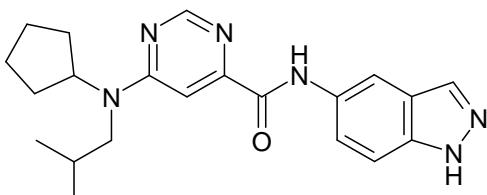


25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y dipropilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

30 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,05 (1H, sa), 10,55 (1H, s), 8,63 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,35 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,22 (1H, d, J= 1,0 Hz), 3,5 (4H, m), 1,60 (4H, sextete, J= 7,0 Hz), 0,91 (6H, d, J= 7,0 Hz). EM (ESI+): 339,3. HPLC (condición A): tR 2,85 min (pureza en HPLC 99,6%).

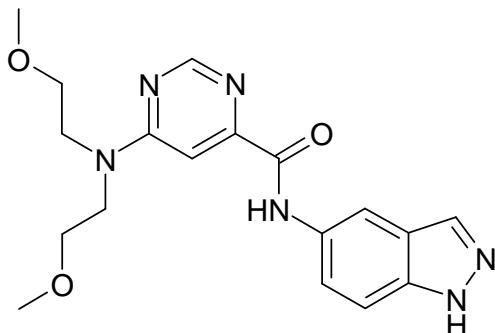
Ejemplo 69: 6-[ciclopentil(isobutil)amino]-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida

35

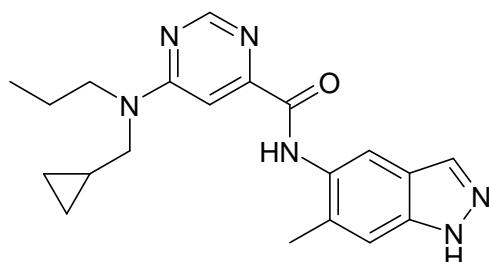


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y ciclopentil-isobutil-amina (compuesto intermedio 27), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 78%.

40 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,05 (1H, sa), 10,57 (1H, sa), 8,65 (1H, s), 8,36 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,32 (1H, s), 4,55 (1H, m), 3,36 (2H, m), 2,10-1,60 (9H, m), 0,91 (6H, d, J= 6,5 Hz). EM (ESI+): 379,3. HPLC (condición A): tR 3,76 min (pureza en HPLC 99,5%).

Ejemplo 70: 6-[bis(2-metoxietil)amino]-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida

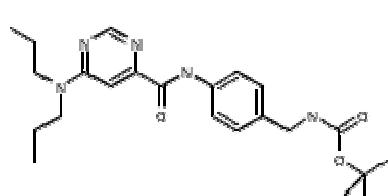
- 5 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y bis(2-metoxietil)amina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,06 (1H, sa), 10,57 (1H, s), 8,64 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,35 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,07 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,36 (1H, d, J= 1,0 Hz), 3,8 (4H, m), 3,56 (4 H, t, J= 5,5 Hz), 3,27 (6H, s). EM (ESI+): 371,4. HPLC (condición A): tR 2,02 min (pureza en HPLC 98,0%).
- 10

Ejemplo 71: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(6-metil-1H-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida

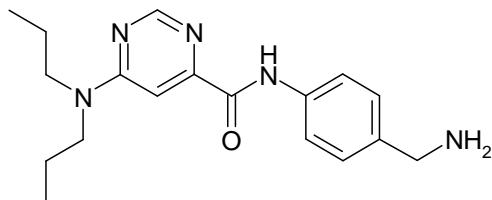
- 15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo del ácido 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21) y 6-metil-1H-indazol-5-il-amina (Bionet), se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro.
 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,96 (1H, sa), 10,22 (1H, s), 8,63 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,16 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,28 (1H, sa), 3,5 (4H, m), 2,41 (3H, s), 1,62 (2H, sextete, J= 8,0 Hz), 1,10 (1H, m), 0,91 (3H, t, J= 7,0 Hz), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 365,4. HPLC (condición A): tR 3,10 min (pureza en HPLC 98,5%).
- 20

Ejemplo 72: clorhidrato de N-[4-(aminometil)fenil]-6-(dipropilamino)pirimidin-4-carboxamida

25 Etapa 1: [4-({[6-(dipropilamino)pirimidin-4-il]carbonil}amino)bencil]carbamato de terc-butilo



- 30 Una solución de (4-{{[6-(dipropilamino)pirimidin-4-il]carbonil}amino)bencil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 22, 70 mg; 0,19 mmol) en EtOH (7 ml) se trató con dipropilamina (40 μl ; 0,29 mmol) y trietilamina (54 μl ; 0,39 mmol). La mezcla se calentó en un tubo de microondas sellado y se irradió a 100°C durante 2 h y 30 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redissolvió en AcOEt. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución de ácido cítrico al 10% y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (175 mg, cant.).
 EM (ESI+): 428,3. HPLC (condición A): tR 3,96 min (pureza en HPLC 96,1%).
- 35

Etapa 2: clorhidrato de N-[4-(aminometil)fenil]-6-(dipropilamino)pirimidin-4-carboxamida

- 5 Una solución de [4-({[6-(dipropilamino)pirimidin-4-il]carbonil}amino)bencil]carbamato de terc-butilo (83,0 mg; 0,19 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 730 μ l; 2,9 mmol). A los 30 minutos el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo para obtener el compuesto del título como un sólido beis.
- 10 RMN 1 H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,26 (1H, sa), 8,69 (1H, s), 8,37 (2H, sa), 7,96 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,77 (1H, sa), 7,49 (2H, d, J= 8,5 Hz), 5,88 (1H, sa), 4,00 (2H, m), 3,63 (4H, sa), 1,62 (4 H, m), 0,92 (6H, m). EM (ESI+): 328,4. HPLC (condición A): tR 2,24 min (pureza en HPLC 98,2%).

Ejemplo 73: N-{4-[{6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil]glicinato de terc-butilo

- 15
-

Una solución de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24, 80 mg; 0,18 mmol) en DCM (8 ml) se trató con clorhidrato del éster terc-butil glicina (Bachem, 60,6 mg; 0,36 mmol) y trietilamina (50 μ l; 0,36 mmol). A los 2 minutos se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (96 mg; 0,45 mmol) y ácido acético (2 μ l; 0,04 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en AcOEt. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa (1 N) de NaOH y otra vez con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (62,7 mg, 70%) tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

25 EM (ESI+): 494,5. HPLC (condición A): tR 3,80 min (pureza en HPLC 99,1%).

Ejemplo 74: 2-{[4-[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}bencil]amino}-butanoato de metilo

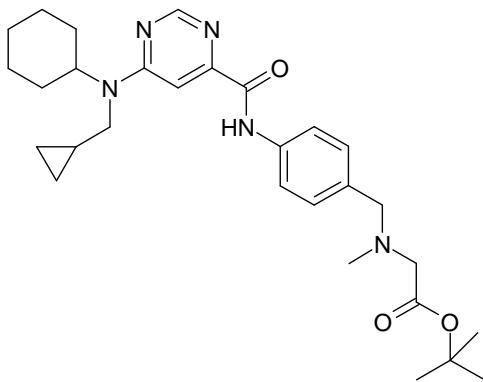
- 30
-

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 73, partiendo de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24; 80,00 mg; 0,18 mmol) y clorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-butírico (Sigma, 55 mg; 0,36 mmol), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

EM (ESI+): 480,4. HPLC (condición A): tR 3,38 min (pureza en HPLC 98,7%).

Ejemplo 75: N-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

10

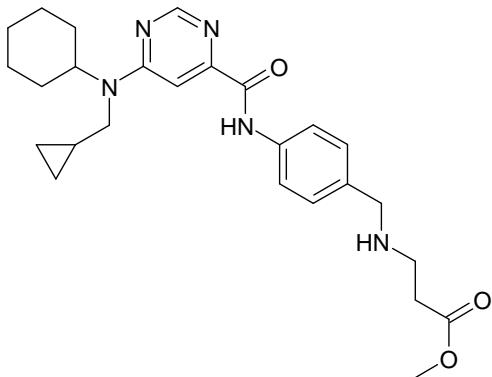


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 73, partiendo de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24) y clorhidrato del éster terc-butil sarcosina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo con un rendimiento del 74% tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

EM (ESI+): 508,5. HPLC (condición A): tR 3,76 min (pureza en HPLC 99,7%).

Ejemplo 76: N-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]bencil}-beta-alaninato de metilo

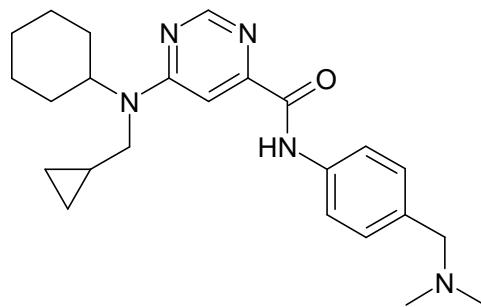
20



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 73, partiendo de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24) y clorhidrato del éster de metil beta alanina (Fluka), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

EM (ESI+): 466,5. HPLC (condición A): tR 3,35 min (pureza en HPLC 99,1%).

Ejemplo 77: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-4-carboxamida

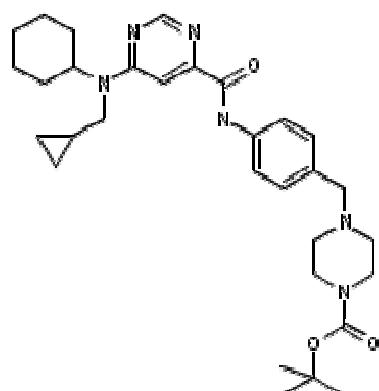


Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 73, partiendo de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24) y dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 10,51 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,5 (1H, m), 3,35 (2H, s), 2,13 (6H, s), 1,84-1,15 (11H, m), 0,54-0,51 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m). EM (ESI+): 408,5. HPLC (condición A): tR 3,22 min (pureza en HPLC 99,5%).

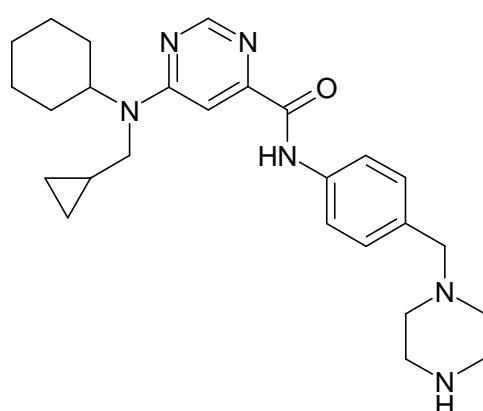
Ejemplo 78: 6-[cyclohexyl(cyclopropylmethyl)amino]-N-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida

Etapa 1: 4-{4-[{(6-[cyclohexyl(cyclopropylmethyl)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[cyclohexyl(cyclopropylmethyl)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24) y 1-boc-piperazina (Fluka), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc. EM (ESI+): 549,6. HPLC (condición A): tR 3,88 min (pureza en HPLC 98,6%).

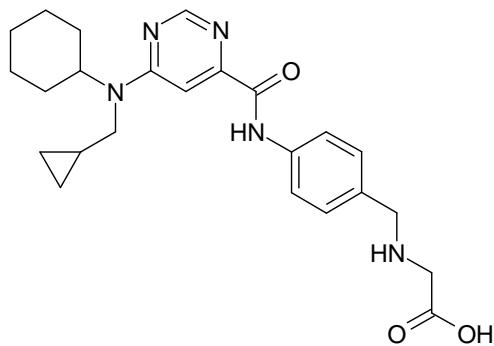
Etapa 2: ditrifluoroacetato de 6-[cyclohexyl(cyclopropylmethyl)amino]-N-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 4-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60,00 mg; 0,11 mmol) en DCM (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (500 µl; 6,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Los solventes se evaporaron para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (73 mg, 99%).

5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,47 (1H, s), 8,68 (2H, sa), 8,44 (1H, d, J= 1,0 Hz), 7,73 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,10 (1H, d, J= 1,0 Hz), 5,5 (1H, s), 3,86 (1H, sa), 3,0 (4H, sa), 2,8 (4H, sa), 1,67-0,92 (11H, m), 0,54-0,51 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m). EM (ESI+): 449,5. HPLC (condición A): tR 2,86 min (pureza en HPLC 98,1%).

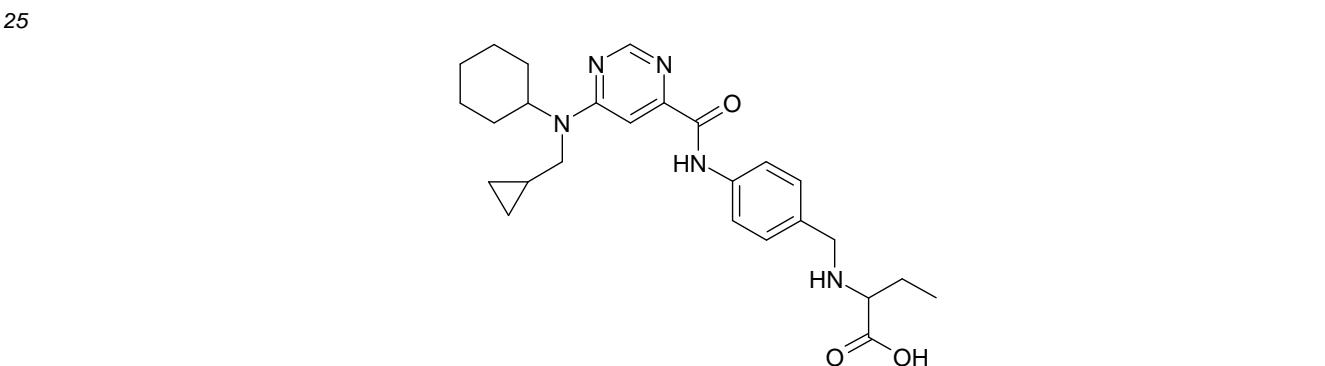
10 **Ejemplo 79: trifluoroacetato de N-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}glicina**



15 Una solución de N-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}glicinato de terc-butilo (ejemplo 73; 60 mg; 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (200 µl; 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los solventes se eliminaron para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo con un rendimiento del 77%.

20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,70 (1H, s), 9,28 (2H, sa), 8,67 (1H, J= 1,0 Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,47 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,34 (1H, d, J= 1,0 Hz), 4,14 (2H, sa), 3,86 (2H, sa), 1,84-1,15 (11H, m), 0,58-0,56 (2H, m), 0,45-0,40 (2H, m). EM (ESI+): 438,4. HPLC (condición A): tR 3,02 min (pureza en HPLC 96,6%).

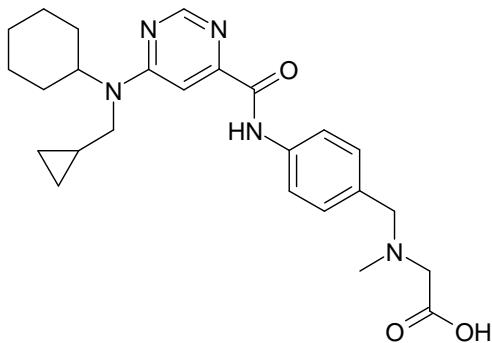
Ejemplo 80: ácido 2-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}amino-butanoico



Una solución de 2-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}amino)butanoato de metilo (ejemplo 74, 50 mg; 0,10 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se trató con una solución acuosa (5 N) de hidróxido sódico (300 µl; 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH 4. El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,56 (1H, s), 8,66 (1H, s), 7,87 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,33 (1H, s), 4,5 (1H, m), 3,93 (1H, d, J= 13,5 Hz), 3,81 (1H, d, J= 13,5 Hz), 3,12 (2H, m), 1,83-1,01 (14H, m), 0,89 (3H, t, J= 7,5 Hz), 0,54-0,51 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m). EM (ESI+): 466,4. HPLC (condición A): tR 3,14 min (pureza en HPLC 99,8%).

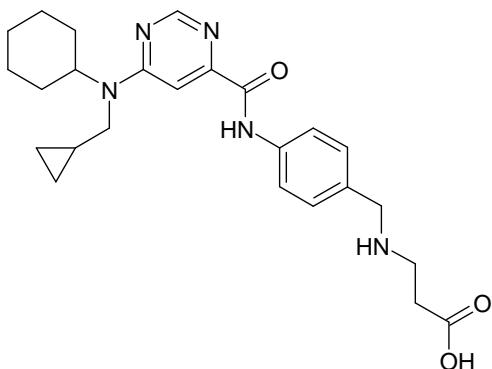
Ejemplo 81: trifluoroacetato de N-{4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}-N-metilglicina



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 79, partiendo de N-{4-[{6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil-N-metilglicinato de terc-butilo (ejemplo 75), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

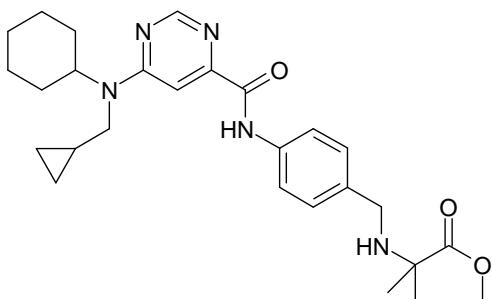
5 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,76 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,00 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,51 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,36 (1H, s), 4,32 (2H, sa), 4,07 (2H, sa), 3,42 (2H, m), 2,77 (3H, s), 1,84-1,11 (12H, m), 0,54-0,51 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m). EM (ESI+): 452,5. HPLC (condición A): tR 3,08 min (pureza en HPLC 99,4%).

10 **Ejemplo 82: N-{4-[{6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil-beta-alanina**



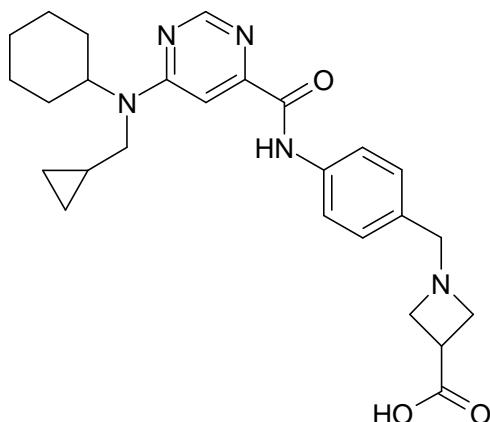
15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 80, partiendo de N-{4-[{6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil-beta-alaninato de metilo (ejemplo 76), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 82%.
EM (ESI+): 452,4. HPLC (condición A): tR 3,12 min (pureza en HPLC 89,0%).

20 **Ejemplo 83: N-{4-[{6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}bencil}-2-metilalaninato de metilo**



25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 73, partiendo de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24) y clorhidrato del éster metílico del ácido 2-aminoisobutírico (Sigma), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc. EM (ESI+): 480,5. HPLC (condición A): tR 3,34 min (pureza en HPLC 95,4%).

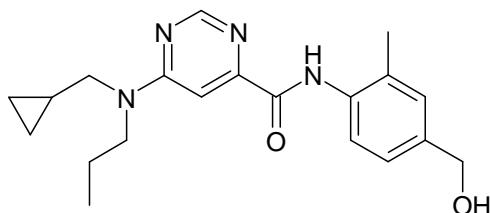
Ejemplo 84: ácido 1-{4-[({6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}azetidin-3-carboxílico



5 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 73, partiendo de 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-formilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 24) y ácido azetidin-3-carboxílico (Apollo), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la precipitación a partir de DCM/MeOH.

10 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,50 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,81 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,32 (1H, s), 7,24 (2H, d, J= 8,5 Hz), 4,4 (1H, m), 3,50 (2H, sa), 3,34-3,32 (2H, m), 3,17-3,13 (3H, m), 1,87-1,15 (11H, m), 0,54-0,51 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m). EM (ESI+): 464,5. HPLC (condición A): tR 3,20 min (pureza en HPLC 98,6%).

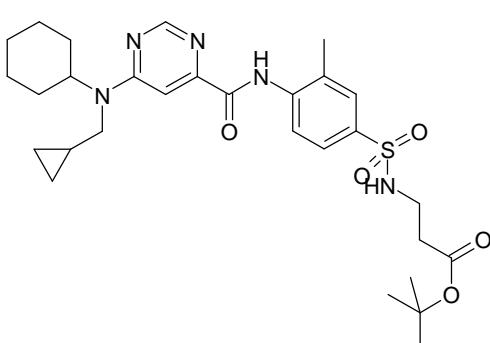
Ejemplo 85: 6-[{(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]pirimidin-4-carboxamida



15 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[{(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21) y (4-amino-3-metilfenil)metanol (compuesto intermedio 28), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

20 RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,15 (1H, s), 8,62 (1H, s), 7,77 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,26-7,15 (3H, m), 5,15 (1H, t, J= 5,5 Hz), 4,45 (2H, d, J= 5,5 Hz), 3,5 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,62 (2H, sextete, J= 7,5 Hz), 1,14 (1H, m), 0,90 (3H, t, J= 7,0 Hz), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 355,3. HPLC (condición A): tR 3,06 min (pureza en HPLC 100%).

25 **Ejemplo 86: N-[{4-[({6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]-3-metilfenil}sulfonil]-beta-alaninato de terc-butilo**

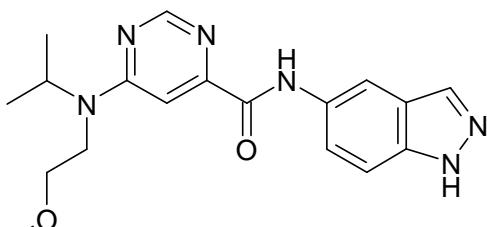


Una solución de cloruro de 4-[{(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil}amino]-3-metilbencenosulfonilo (compuesto intermedio 20, 100 mg; 0,22 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se trató con clorhidrato del éster terc-butil beta-alanina (Bachem, 43 mg; 0,24 mmol) y trietilamina (60 µl; 0,43 mmol). Después de 4 horas de agitación, el precipitado se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna (Sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

EM (ESI+): 572,5. HPLC (condición A): tR 3,91 min (pureza en HPLC 100%).

5 EM (ESI+): 572,5. HPLC (condición A): tR 3,91 min (pureza en HPLC 100%).

Ejemplo 87: N-1H-indazol-5-il-6-[isopropil(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-carboxamida



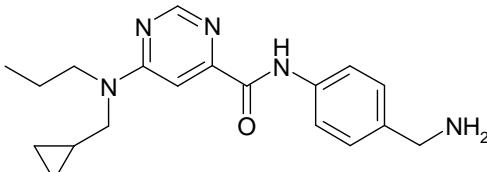
10

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y N-(2-metoxietil)isopropilamina (ABCR), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,05 (1H, sa), 10,57 (1H, sa), 8,67 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,36 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J= 9,0 Hz, J= 1,5 Hz), 7,52 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,35 (1H, s), 4,9 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,33 (3H, s), 1,21 (6H, d, J= 6,5 Hz). EM (ESI+): 355,3. HPLC (condición A): tR 2,42 min (pureza en HPLC 97,4%).

20

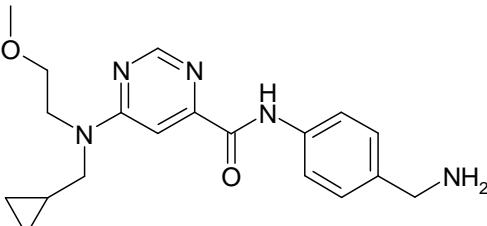
Ejemplo 88: N-[4-(aminometil)fenil]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida



25 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 72 (etapas 1 y 2), partiendo de (4-[(6-cloropirimidin-4-il)carbonil]amino)bencil carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 22) y N-propilciclopropanometilamina (Aldrich), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

30 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,24 (1H, sa), 8,70 (1H, s), 8,39 (3H, sa), 7,97 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,81 (1H, sa), 7,51 (2H, d, J= 8,5 Hz), 4,00 (2H, c, J= 5,5 Hz), 3,72-3,61 (4H, m), 1,65 (2H, sextete, J= 7,5 Hz), 1,14 (1H, m), 0,94 (3H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 340,4. HPLC (condición A): tR 2,39 min (pureza en HPLC 98,9%).

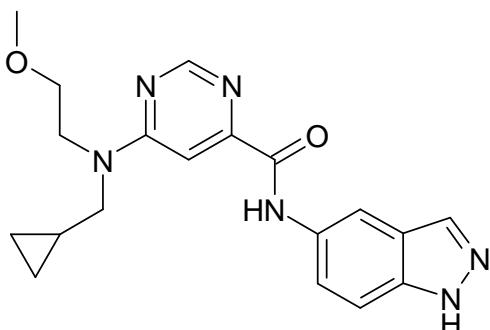
35 **Ejemplo 89: clorhidrato de N-[4-(aminometil)fenil]-6-[(ciclopropilmetil)(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-carboxamida**



40 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 72 (etapas 1 y 2), partiendo de (4-[(6-cloropirimidin-4-il)carbonil]amino)bencil carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 22) y N-(ciclopropilmetil)-2-metoxietanamina, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

EM (ESI+): 356,3. HPLC (condición A): tR 1,99 min (pureza en HPLC 98,5%).

Ejemplo 90: 6-[(ciclopropilmetil)(2-metoxietil)amino]-N-1H-indazol-5-ilpirimidin-4-carboxamida



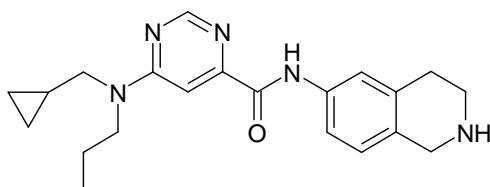
5

Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 20, partiendo de (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 16) y N-(ciclopropilmetil)-2-metoxietanamina, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige tras la purificación mediante chromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,04 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,35 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,06 (1H, s), 7,74 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,52 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,34 (1H, d, J= 1,0 Hz), 3,80 (2H, sa), 3,58-3,49 (3H, m), 3,26 (3H, s), 1,09 (1H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 367,4. HPLC (condición A): tR 2,48 min (pureza en HPLC 99,8%).

15

Ejemplo 91: clorhidrato de 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)pirimidin-4-carboxamida

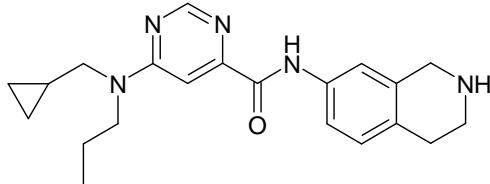


20 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 48 (etapas 1 y 2), partiendo del ácido 6-[(ciclopropilmetil)propilamino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21) y 6-amino-2-N-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (ABCR), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,96 (1H, sa), 9,34 (2H, sa), 8,67 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,74 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,60 (1H, sa), 7,22 (1H, d, J= 8,5 Hz), 4,6 (2H, m), 3,63-3,57 (4H, m), 3,36 (2H, m), 2,97 (2H, t, J= 7,5 Hz), 1,63 (2H, sextete, J= 7,5 Hz), 1,11 (1H, m), 0,91 (3H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 366,3. HPLC (condición A): tR 2,48 min (pureza en HPLC 100%).

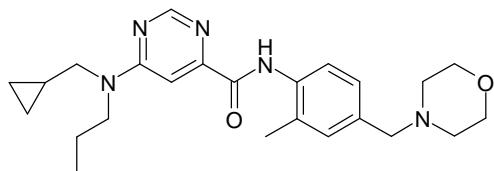
Ejemplo 92: clorhidrato de 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirimidin-4-carboxamida

30



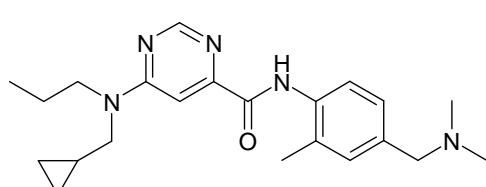
35 Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 48 (etapas 1 y 2), partiendo del ácido 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21) y 7-amino-2-N-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (JW-PharmLab), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

40 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,94 (1H, sa), 9,33 (2H, sa), 8,67 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,74 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,58 (1H, sa), 7,22 (1H, d, J= 8,5 Hz), 4,22 (2H, m), 3,63-3,57 (4H, m), 3,36 (2H, m), 3,00 (2H, t, J= 7,5 Hz), 1,62 (2H, sextete, J= 7,5 Hz), 1,11 (1H, m), 0,91 (3H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 366,3. HPLC (condición A): tR 2,45 min (pureza en HPLC 100%).

Ejemplo 93: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[2-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida

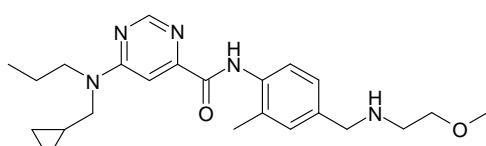
5 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 80 mg; 0,23 mmol) en DCM se trató con morfolina (40 ml; 0,46 mmol) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 15 horas, la mezcla se filtró y se lavó con agua. La fracción orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (90 mg, 92%).
 10 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,04 (1H, sa), 8,57 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,37 (1H, sa), 7,24-7,17 (2H, m), 3,74-3,69 (4H, m), 3,53 (4H, sa), 3,46 (2H, s), 2,49-2,42 (4H, m), 2,40 (3H, s), 1,76-1,63 (2H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,61-0,52 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI-): 422. HPLC (condición D): tR 4,34 min (pureza en HPLC 98,4%).

15 **Ejemplo 94: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}pirimidin-4-carboxamida**



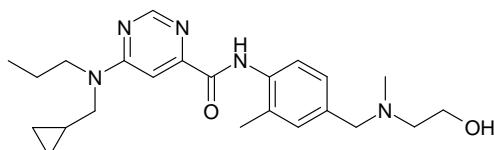
20 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con dimetilamina (Aldrich, 0,25 ml, 2 M en THF; 0,5 mmol) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 18 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
 25 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,04 (1H, sa), 8,57 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,21-7,14 (2H, m), 3,69-3,41 (4H, ma), 3,38 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,25 (6H, s), 1,75-1,62 (2H, m), 1,16-1,02 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,62-0,51 (2H, m), 0,34-0,27 (2H, m). EM (APCI+): 382. HPLC (condición C): tR 2,57 min (pureza en HPLC 98,9%).

30 **Ejemplo 95: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(4-[(2-metoxietil)amino]metil)-2-metilfenil)pyrimidin-4-carboxamida**



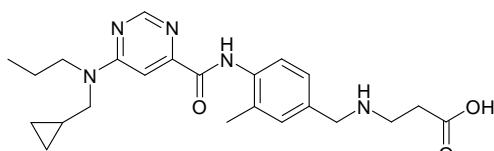
35 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con 2-metoxietanamina (Aldrich, 112,7 mg; 0,42 mmol) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 15 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
 40 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,03 (1H, sa), 8,57 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,24-7,18 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,66-3,40 (4H, m), 3,52 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,36 (3H, s), 2,81 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 2,40 (3H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,15-1,04 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,38$ Hz), 0,61-0,52 (2H, m), 0,34-0,27 (2H, m). EM (APCI+): 412. HPLC (condición C): tR 2,59 min (pureza en HPLC 97,4%).

Ejemplo 96: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil)-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



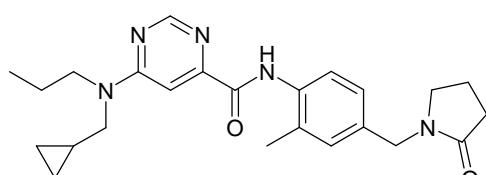
5 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con 2-(metilamino)etanol (Aldrich, 112,7 mg; 0,42 mmol) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 15 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
10 RMN 1 H (400MHz, CDCl₃) δ 10,05 (1H, sa), 8,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, s), 7,18 (2H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,63-3,39 (4H, ma), 3,53 (2H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,40 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,75-1,62 (2H, m), 1,14-1,05 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,62-0,51 (2H, m), 0,35-0,28 (2H, m). EM (APCI+): 412.
15 HPLC (condición C): tR 2,53 min (pureza en HPLC 99,9%).

Ejemplo 97: N-{4-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-3-metilbencil-beta-alanina



20 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con clorhidrato de 3-aminopropanoato de terc-butilo (Bachem, 227,1 mg; 1,24 mmol) y carbonato con soporte polimérico (150 mg) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 18 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(4-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilbencilmonio propanoato de terc-butilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se recogió en DCM (4,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en HCl diluido y se precipitó mediante basificación hasta pH 3-4. El material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
25 RMN 1 H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (1H, s), 8,66 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,45-7,26 (3H, m), 4,02 (2H, s), 3,71-3,15 (5H, ma), 3,06-2,97 (2H, m), 2,63-2,53 (2H, m), 2,35 (3H, s), 1,73-1,59 (2H, m), 1,20-1,04 (1H, m), 1,00-0,88 (3H, m), 0,60-0,47 (2H, m), 0,42-0,33 (2H, m). EM (APCI+): 426. HPLC (condición C): tR 2,58 min (pureza en HPLC 94,6%).

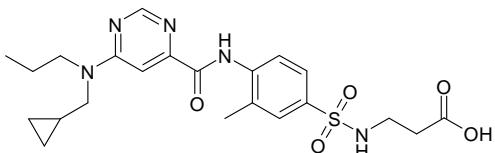
Ejemplo 98: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(2-metil-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil)pirimidin-4-carboxamida



40 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con clorhidrato de 4-aminopropanoato de terc-butilo (Bachem, 244,6 mg; 1,25 mmol) y carbonato con soporte polimérico (150 mg) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 18 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (85 mg, 70%).
45 RMN 1 H (400MHz, CDCl₃) δ 10,06 (1H, sa), 8,57 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (1H, s), 7,16-7,09 (2H, m), 4,41 (2H, s), 3,62-3,42 (4H, ma), 3,27 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,45 (2H, t, J = 8,11 Hz), 2,39 (3H, s), 2,04-1,95 (2H, m),

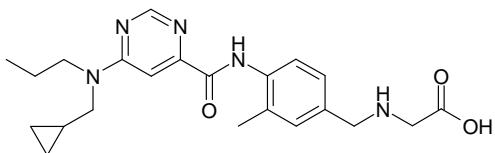
1,73-1,64 (2H, m), 1,15-1,04 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,60-0,52 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 422. HPLC (condición C): tR 4,11 min (pureza en HPLC 98,4%).

Ejemplo 99: N-({4-[{6-[{(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-3-metilfenil}sulfonil)-beta-alanina



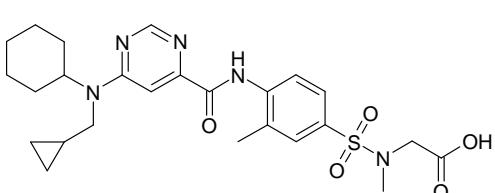
Una solución de 3-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo (compuesto intermedio 34, 140 mg; 0,31 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en etanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)propano-1-amina (45,3 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y, a continuación, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(4-(6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (4,5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
RMN 1 H (400MHz, CDCl₃) δ 10,33 (1H, s), 8,59-8,50 (2H, m), 7,80-7,70 (2H, m), 7,35 (1H, s), 5,71 (1H, sa), 3,73-3,33 (4H, ma), 3,22 (2H, sa), 2,61 (2H, s), 2,47 (3H, s), 1,76-1,62 (2H, m), 1,14-1,03 (1H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,63-0,52 (2H, m), 0,37-0,27 (2H, m). EM (APCI+): 476. HPLC (condición C): tR 3,89 min (pureza en HPLC 99,0%).

Ejemplo 100: N-4-[{6-[{(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-3-metilbencil)glicina



Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con 2-aminoacetato de terc-butilo (164 mg; 1,25 mmol) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Despues de agitar durante 18 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(4-(6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilbencilamino)propanoato de terc-butilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se recogió en DCM (4,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en HCl diluido y se precipitó mediante basificación hasta pH 3-4. El material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
RMN 1 H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,37-7,26 (3H, m), 3,94 (2H, s), 3,74-3,17 (4H, ma), 3,14 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,68-1,60 (2H, m), 1,25 (1H, sa), 0,93 (3H, t), 0,58-0,46 (2H, m), 0,39-0,31 (2H, m). EM (APCI+): 412. HPLC (condición C): tR 2,75 min (pureza en HPLC 93,9%).

Ejemplo 101: N-({4-[{6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}-3-metilfenil)sulfonil)-N-metilglicina



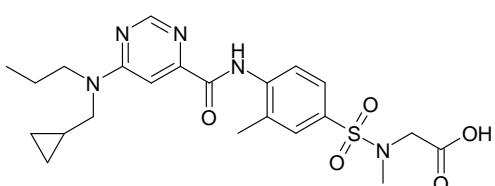
Una solución de 2-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-N,3-dimetilfenilsulfonamido)acetato de metilo (compuesto intermedio 36, 123 mg; 0,30 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en metanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)ciclohexanamina (45,3 mg; 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1

hora y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 2-(4-(6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-N,3-dimetilfenilsulfonamido)acetato de metilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se disolvió de nuevo en metanol (10 ml) y THF (10

5 ml) y se trató con una solución de NaOH 5 N (1 ml). Después de agitar a TA durante 5 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redisolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,38 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,74-7,68 (2H, m), 7,44 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,52-3,30 (2H, ma), 2,92 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,94-1,77 (4H, m), 1,77-1,73 (1H, m), 1,54-1,41 (4H, m), 1,29-1,13 (2H, m), 1,11-0,96 (1H, m) 0,64-0,54 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m). EM (APCI+): 516. HPLC (condición C): tR 4,59 min (pureza en HPLC 97,1%).

15 **Ejemplo 102: N-{(4-[{(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-3-metilfenil}sulfonil)-N-metilglicina**

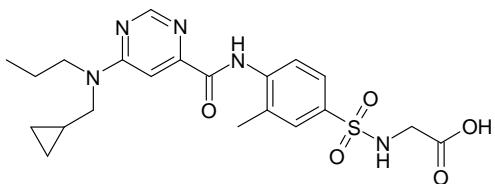


20 Una solución de 2-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-N,3-dimetilfenilsulfonamido)acetato de metilo (compuesto intermedio 36, 123 mg; 0,30 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en metanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)propano-1-amino (45,3 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 2-(4-(6-

25 ((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-N,3-dimetilfenilsulfonamido)acetato de metilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se disolvió de nuevo en metanol (10 ml) y THF (10 ml) y se trató con una solución de NaOH 5 N (1 ml). Después de agitar a TA durante 5 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo seredisolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,34 (1H, s), 8,59-8,51 (2H, m), 7,76-7,66 (2H, m), 7,35 (1H, s), 4,02 (2H, s), 3,70-3,39 (4H, ma), 2,92 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,15-1,04 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,33 Hz), 0,63-0,52 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 476. HPLC (condición C): tR 4,13 min (pureza en HPLC 97,1%).

35 **Ejemplo 103: N-{(4-[{(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino)-3-metilfenil}sulfonil)glicina**



40 Una solución de 2-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de metilo (compuesto intermedio 33, 123 mg; 0,31 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en etanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)propano-1-amino (45,3 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener una mezcla de 2-(4-(6-

45 ((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de metilo y 2-(4-(6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de etilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo seredisolvió en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con una solución de NaOH 5 N (1 ml). Después de agitar a TA durante 5 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo seredisolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

50 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,28 (1H, s), 8,52-8,43 (2H, m), 7,79-7,69 (2H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 5,41-5,22 (1H, sa), 3,87-3,78 (2H, m), 3,71-3,61 (2H, ma), 3,26-2,81 (2H, ma) 2,46 (3H, s), 1,73-1,64 (2H, m), 1,13-1,03 (1H, m)

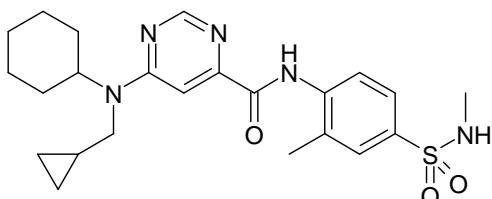
0,96 (3H, t, $J = 7,30$ Hz), 0,63-0,52 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 502. HPLC (condición C): tR 4,41 min (pureza en HPLC 92,0%).

Ejemplo 104: N-{4-[{(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}-3-metilbencilalanina

Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con clorhidrato de 2-aminopropanoato de terc-butilo (227,1 mg; 1,24 mmol) y carbonato con soporte polimérico (150 mg) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Después de agitar durante 18 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 2-(4-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilbencilamino)propanoato de terc-butilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se recogió en DCM (4,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en HCl diluido y se precipitó mediante basificación hasta pH 3-4. El material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (85 mg, 71%).

RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (1H, s), 8,66 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,39-7,28 (3H, m), 3,97 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,70-3,44 (4H, m), 3,23-3,14 (1H, m) 2,33 (3H, s), 1,73-1,59 (2H, m), 1,30 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,19-1,06 (1H, m), 1,00-0,90 (3H, m), 0,58-0,49 (2H, m) 0,41-0,34 (2H, m). EM (APCI+): 426. HPLC (condición C): tR 2,74 min (pureza en HPLC 99,5%).

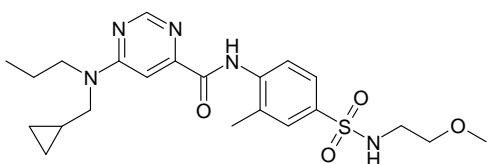
Ejemplo 105: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-{2-metil-4-[(metilamino)sulfonil]fenil}pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 6-cloro-N-(2-metil-4-(N-metilsulfamoil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 37, 80 mg; 0,235 mmol) y diisopropilamina (82 ml; 0,47 mmol) en etanol (2,5 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)ciclohexanamina (49,1 mg; 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y, a continuación, se filtró. El sólido se lavó con una mezcla 1:1 de agua:etanol y se dejó que se secase para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 70%).

RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,35 (1H, s), 8,62-8,58 (2H, m), 7,80-7,72 (2H, m), 7,43 (1H, s), 4,27 (1H, C, $J = 5,4$ Hz), 3,39 (2H, sa), 2,68 (3H, d, $J = 5,4$ Hz), 2,49 (3H, s), 1,93-1,78 (4H, m), 1,74 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 1,57-1,38 (5H, m), 1,28-1,11 (1H, m), 1,11-1,00 (1H, m), 0,59 (2H, da, $J = 7,9$ Hz), 0,40-0,33 (2H, m). EM (APCI+): 458. HPLC (condición C): tR 4,70 min (pureza en HPLC 97,7%).

Ejemplo 106: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(4-[(2-metoxietil)amino]sulfonil)-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida

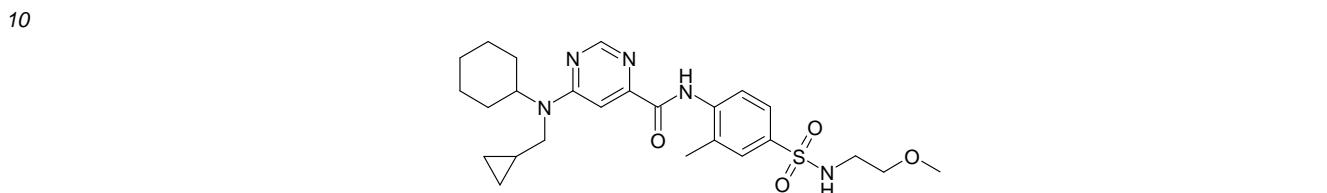


Una solución de 6-cloro-N-(4-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 38, 100 mg; 0,26 mmol) y diisopropilamina (91 ml; 0,52 mmol) en etanol (2,5 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)propano-1-amino (0,7 ml, 0,33 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo

con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

5 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,34 (1H, s), 8,60-8,57 (2H, m), 7,79-7,73 (2H, m), 7,35 (1H, sa), 4,77 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (4H, sa), 3,42 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,28 (3H, s), 3,16-3,10 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,75-1,65 (2H, m), 1,15-1,04 (1H, ma), 1,01-0,93 (3H, m), 0,58 (2H, da, J = 7,8 Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 462. HPLC (condición C): tR 4,27 min (pureza en HPLC 99,1%).

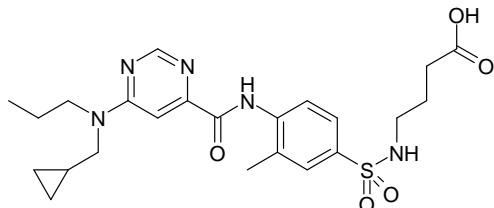
Ejemplo 107: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil}-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 6-cloro-N-(4-(2-metoxietil)sulfamoil)-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 38, 100 mg; 0,26 mmol) y diisopropilamina (91 ml; 0,52 mmol) en etanol (2,5 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)ciclohexanamina (54,4 mg; 0,33 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (silice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (110 mg, 84%).

15 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,35 (1H, s), 8,61-8,56 (2H, m), 7,78-7,71 (2H, m), 7,43 (1H, s), 4,76 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,45-3,39 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,16-2,93 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,94-1,78 (4H, m), 1,74 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,61-1,23 (5H, m), 1,24-1,11 (1H, m), 1,10-0,98 (1H, ma), 0,65-0,51 (2H, m), 0,38-0,33 (2H, m). EM (APCI+): 502. HPLC (condición C): tR 4,74 min (pureza en HPLC 99,2%).

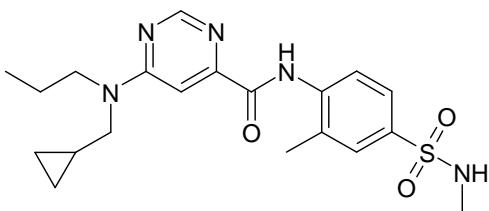
20 Ejemplo 108: ácido 4-[(4-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]-3-metilfenil)sulfonil]amino]butanoico



25 Una solución de 4-(4-(6-cloropirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)butanoato de etilo (compuesto intermedio 35, 123 mg; 0,31 mmol) y diisopropilamina (105,5 ml; 0,61 mmol) en etanol (4 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)propano-1-amina (45,3 mg; 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (silice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 4-(4-(6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilfenilsulfonamido)butanoato de etilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y THF (10 ml) y se trató con una solución de NaOH 5 N (1 ml). Después de agitar a TA durante 5 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redissolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

30 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,34 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,78-7,72 (2H, m), 7,37 (1H, sa), 4,78 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,54 (4H, sa), 3,05 (2H, c aparente, J = 6,5 Hz), 2,47 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,87-1,77 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,14-1,04 (1H, m), 1,01-0,93 (3H, m), 0,58 (2H, da, J = 7,8 Hz), 0,36-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 490. HPLC (condición C): tR 3,90 min (pureza en HPLC 98,9%).

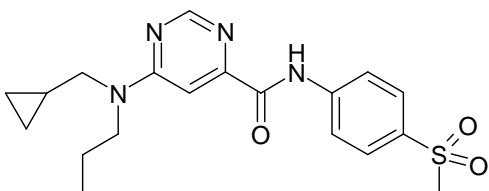
40 Ejemplo 109: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{2-metil-4-[(metilamino)sulfonil]fenil}pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 6-cloro-N-(2-metil-4-(N-metilsulfamoil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 37, 80 mg; 0,235 mmol) y diisopropilamina (82 ml; 0,47 mmol) en etanol (2,5 ml) se trató con N-(ciclopropilmetil)propano-1-5 amina (0,7 ml, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 160°C en un microondas durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,35 (1H, s), 8,62-8,55 (2H, m), 7,79-7,73 (2H, m), 7,36 (1H, s), 4,38 (1H, c, J = 5,4 Hz), 3,80-3,29 (4H, ma), 2,68 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,49 (3H, s), 1,76-1,64 (2H, m), 1,16-1,03 (1H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,58 (2H, da, J = 7,8 Hz), 0,36-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 418. HPLC (condición C): tR 4,22 min (pureza en HPLC 98,5%).

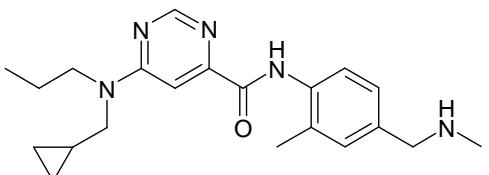
Ejemplo 110: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-20 pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21) y 4-(metilsulfonil)anilina (Enamine), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,28 (1H, sa), 3,5 (4H, sa), 3,20 (3H, s), 1,62 (2H, sextete, J = 7,5 Hz), 1,09 (1H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 389,2. HPLC (condición A): tR 3,93 min (pureza en HPLC 99,1%).

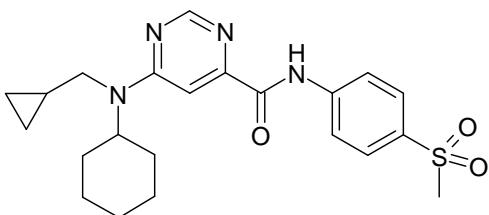
Ejemplo 111: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[2-metil-4-[(metilamino)methyl]fenil]pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con metilamina (0,25 ml, 2 M en THF; 0,5 mmol) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Despues de agitar durante 15 horas se añadió una porción adicional de metilamina (1 ml, 2 M en THF; 2 mmol). Despues de agitar durante 24 horas más la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

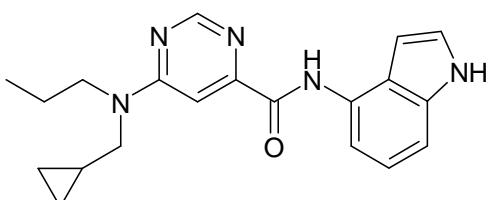
RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,04 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, s), 7,23-7,18 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,66-3,39 (4H, ma), 2,47 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,73-1,65 (2H, m), 1,15-1,03 (1H, m) 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,56 (2H, da, J = 7,7 Hz), 0,33-0,28 (2H, m). EM (APCI+): 368. HPLC (condición C): tR 2,50 min (pureza en HPLC 99,7%).

Ejemplo 112: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-4-carboxamida



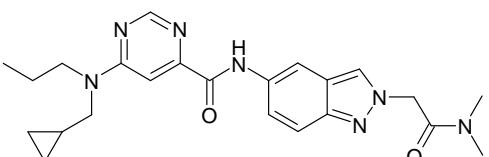
Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-(ciclohexil-ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13) y 4-(metilsulfonil)anilina (Enamine), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía cantidades crecientes de EtOAc.
 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (1H, s), 8,68 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,17 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,91 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J= 1,0 Hz), 4,4 (1H, m), 3,40 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,83-1,15 (11H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 429,0. HPLC (condición A): tR 4,22 min (pureza en HPLC 97,8%).

Ejemplo 113: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-1H-indol-4-ilpirimidin-4-carboxamida



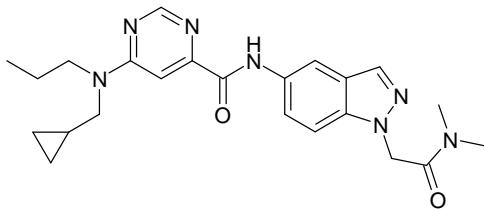
Una solución fría (0°C) de ácido 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 0,23 g; 0,98 mmol) en DCM (5 ml) se trató con DMF (1 gota de una solución al 10% en DCM) seguido de (COCl)₂ (0,1 ml; 1,15 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla se trató con 1H-indol-4-amina (Aldrich, 146 mg; 1,1 mmol) y diisopropilamina (0,5 ml; 2,9 mmol). Tras agitar durante toda la noche, se añadió agua y las capas se separaron. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de Et₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,40 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,28 (1H, sa), 8,13-8,08 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,28-7,19 (3H, m), 6,77-6,70 (1H, m), 3,71-3,35 (4H, ma), 1,77-1,63 (2H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,33 Hz), 0,62-0,51 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 350. HPLC (condición D): tR 4,04 min (pureza en HPLC 98,6%).

Ejemplo 114: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2H-indazol-5-il}pirimidin-4-carboxamida



Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(1H-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 45, 350 mg; 1 mmol) en DMF (4 ml) se trató con carbonato de potasio (140 mg; 1 mmol), yoduro de potasio (1 mg) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (140 mg; 1,15 mmol). Después de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino junto con 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1H-indazol-5-il}pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 115 a continuación).
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 9,99 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,40-7,30 (2H, m), 5,26 (2H, s), 3,72-3,36 (4H, ma), 3,13 (3H, s), 3,01 (3H, s), 1,75-1,65 (2H, m), 1,16-1,03 (1H, m), 1,01-0,93 (3H, m), 0,64-0,49 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 436. HPLC (condición C): tR 3,38 min (pureza en HPLC 93,6%).

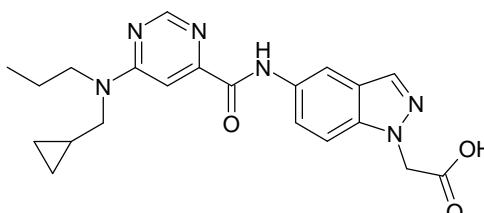
Ejemplo 115: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1H-indazol-5-il}pirimidin-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de la reacción descrita anteriormente para la síntesis de 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-2H-indazol-5-il}pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 114 anterior).

5 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,38 (1H, s), 5,23 (2H, s), 3,80-3,30 (4H, ma), 3,09 (3H, s), 2,97 (3H, s), 1,76-1,63 (2H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,01-0,93 (3H, m), 0,57 (2H, d, J = 7,7 Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 436. HPLC (condición C): tR 3,50 min (pureza en HPLC 97,9%).

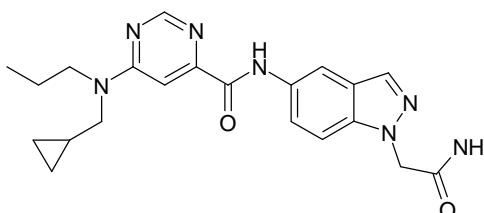
10 **Ejemplo 116: ácido {5-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-1H-indazol-1-il}acético**



15 Una solución de 2-(5-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-1H-indazol-1-il)acetato (compuesto intermedio 39, 106 mg; 0,24 mmol) en etanol (10 ml) se trató con una solución de NaOH al 10% (5 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas el solvente se redujo al vacío a la cuarta parte de su volumen original y se añadió agua (20 ml). La mezcla se acidificó con HCl diluido y se añadió DCM (50 ml). Despues de agitar a TA durante 30 minutos la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El material sólido formado se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillento.

20 RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J = 9,0, 1,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, sa), 5,29 (2H, s), 3,94-3,34 (4H, ma), 1,70-1,64 (2H, m), 1,20-1,09 (1H, m), 1,01-0,90 (3H, m), 0,60-0,49 (2H, m), 0,43-0,37 (2H, m). EM (APCI+): 409. HPLC (condición C): tR 3,54 min (pureza en HPLC 93,4%).

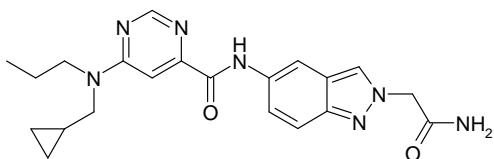
25 **Ejemplo 117: N-[1-(2-amino-2-oxoetyl)-1H-indazol-5-il]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida**



30 Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(1H-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 45, 350 mg; 1 mmol) en DMF (4 ml) se trató con carbonato de potasio (140 mg; 1 mmol), yoduro de potasio (1 mg) y 2-bromoacetamida (160 mg; 1,16 mmol). Despues de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con EtOAc que contenía cantidades crecientes de MeOH para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino, junto con N-[2-(2-amino-2-oxoethyl)-2H-indazol-5-il]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 118 a continuación).

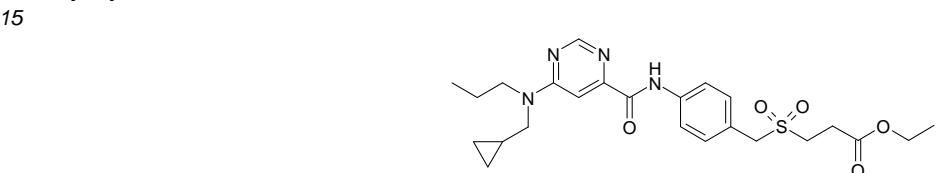
35 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,09 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,0, 1,96 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,95 Hz), 7,38 (1H, sa), 5,82 (1H, s), 5,44 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,68-3,36 (4H, ma), 1,76-1,63 (2H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,36 Hz), 0,63-0,52 (2H, m), 0,36-0,30 (2H, m). EM (APCI+): 408. HPLC (condición C): tR 3,21 min (pureza en HPLC 98,5%).

Ejemplo 118: N-[2-(2-amino-2-oxoetil)-2H-indazol-5-il]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida



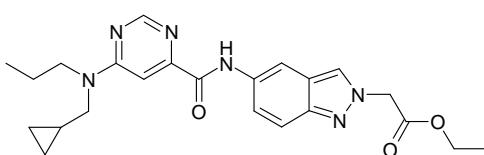
El compuesto del título se aisló a partir de la reacción descrita anteriormente para la síntesis de N-[1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida (ejemplo 117 anterior).
 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,04 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,02 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,41-7,35 (2H, m), 6,53 (1H, sa), 5,47 (1H, sa), 5,10 (2H, s), 3,69-3,38 (4H, ma), 1,74-1,66 (2H, m), 1,15-1,05 (1H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,57 (2H, da, J = 7,8 Hz), 0,35-0,30 (2H, m). EM (APCI+): 408. HPLC (condición C): tR 3,15 min (pureza en HPLC 99,4%).

Ejemplo 119: 3-{[4-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]bencil}sulfonil-propanoato de etilo



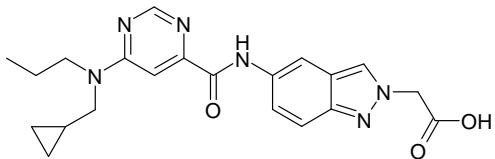
Una solución fría (0°C) de ácido 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 0,2 g; 0,85 mmol) en DCM (5 ml) se trató con trietilamina (0,13 ml; 0,93 mmol) y cloroformato de metilo (0,085 ml; 1,1 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añadió 3-(4-aminobencilsulfonil)propanoato de etilo (compuesto intermedio 42, 230 mg; 0,85 mmol). Después de agitar a 0°C durante 5 minutos y a TA durante 1 hora se añadió agua y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,06 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (1H, sa), 4,28 (2H, s), 4,22-4,12 (2H, m), 3,76-3,30 (4H, m), 3,20 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,74-1,64 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,15-1,04 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,57 (2H, da, J = 7,8 Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 489. HPLC (condición C): tR 4,07 min (pureza en HPLC 99,0%).

Ejemplo 120: {5-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-2H-indazol-2-ilacetato de etilo



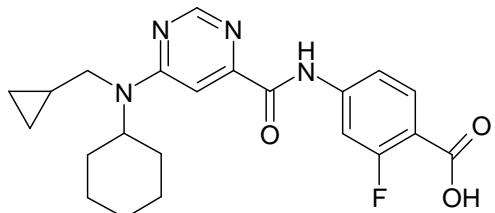
El compuesto del título se aisló a partir de la reacción descrita anteriormente para la síntesis de 2-(5-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-1H-indazol-1-ilacetato de etilo (compuesto intermedio 39 anterior).
 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,00 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,38 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 5,19 (2H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,68-3,36 (4H, ma), 1,75-1,65 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,15-1,05 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,61-0,52 (2H, m), 0,35-0,30 (2H, m). EM (APCI+): 437. HPLC (condición C): tR 4,00 min (pureza en HPLC 96,7%).

Ejemplo 121: ácido {5-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-2H-indazol-2-ilacético



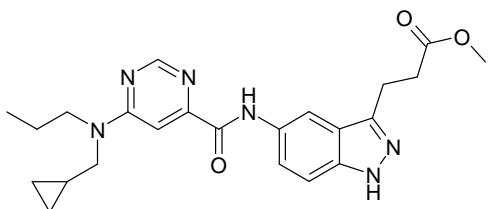
Una solución de {5-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-2H-indazol-2-ilacetato de etilo (ejemplo 120, 90 mg; 0,20 mmol) en etanol (10 ml) se trató con una solución de NaOH al 10% (5 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas el solvente se redujo al vacío a la cuarta parte de su volumen original y se añadió agua (20 ml). La mezcla se acidificó con HCl diluido y el material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,05 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 7,37 (1H, sa) 5,24 (2H, s), 3,71-3,37 (4H, m), 1,77-1,62 (2H, m), 1,16-1,05 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,58 (2H, da, J = 7,7 Hz), 0,33 (2H, d, J = 5,14 Hz). EM (APCI+): 409. HPLC (condición C): tR 3,49 min (pureza en HPLC 91,6%).

Ejemplo 122: ácido 4-[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]-2-fluorobenzoico



Una solución de 4-[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino]-2-fluorobenzoato de metilo (compuesto intermedio 25, 85 mg; 0,20 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se trató con una solución acuosa (5 M) de hidróxido sódico (198 µl; 0,99 mmol). Después de agitar durante 40 horas, se añadió HCl 1 N hasta pH 3, a continuación, la solución se concentró al vacío, se añadió AcOEt y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se eliminó al vacío para obtener un residuo oleoso que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido blanco amorpho.
 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,89-7,75 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,0 Hz), 4,6 (1H, m), 3,40 (2H, m), 1,84-1,05 (11H, m), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 413,2. HPLC (condición A): tR 4,08 min (pureza en HPLC 100%).

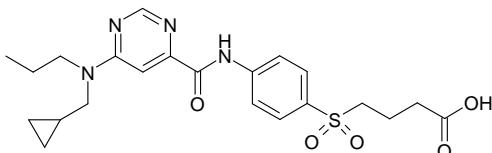
Ejemplo 123: 3-{5-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il)carbonil]amino}-1H-indazol-3-il}-propanoato de metilo



Una solución de ácido 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 31 mg; 0,13 mmol) en DCM (5 ml) se trató con 5-amino-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio 45, 35 mg; 0,11 mmol) y reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (300 mg). Después de agitar durante 3 horas a TA, la mezcla se filtró y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 5-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. El compuesto intermedio se disolvió de nuevo en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml) y agua (1 gota). Despues de agitar a TA durante 3 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se separó entre DCM y solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica separada se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,06 (1H, s), 9,76 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,9, 1,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,39 (1H, sa), 3,71 (3H, s), 3,63-3,43 (4H, m), 3,32 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,40 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,00 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,90 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,70 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,40 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 1,00 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,90 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,70 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,40 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 0,00 (1H, t, J = 7,6 Hz). EM (ESI+): 413,2. HPLC (condición A): tR 4,08 min (pureza en HPLC 100%).

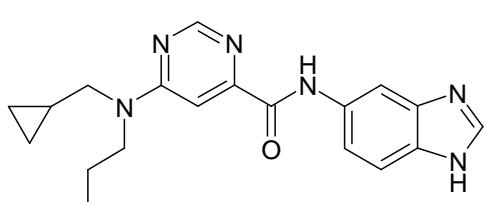
= 7,6 Hz), 1,75-1,65 (2H, m), 1,15-1,06 (1H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,61-0,53 (2H, m), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 437. HPLC (condición C): tR 3,83 min (pureza en HPLC 98,7%).

Ejemplo 124: ácido 4-({4-[{6-[{(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}fenil}sulfonil)-butanoico



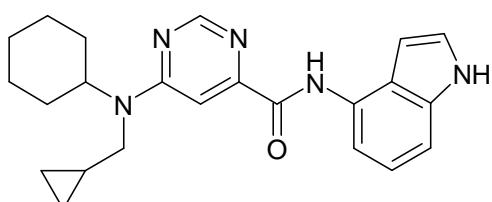
Una solución fría (0°C) de ácido 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 100 mg; 0,43 mmol) en DCM (5 ml) se trató con trietilamina (0,1 ml; 0,72 mmol) y cloroformato de metilo (0,060 ml; 0,78 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos se añadió 4-(4-aminofenilsulfonil)butanoato de etilo (compuesto intermedio 48, 125 mg; 0,46 mmol). Después de agitar a 0°C durante 5 minutos y a TA durante 1 hora se añadió agua y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 4-(4-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)fenilsulfonilbutanoato de etilo. El compuesto intermedio se redissolvió en etanol (3 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico al 10% (2 ml). Después de agitar a TA durante 18 horas la mezcla se acidificó hasta pH 3, con HCl diluido y se añadió EtOAc. La fase orgánica se eliminó al vacío y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico y se permitió que se secara para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.
RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,27 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,98 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (1H, sa), 3,71-3,37 (4H, ma), 3,20 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,54 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,11-2,01 (2H, m), 1,74-1,64 (2H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,58 (2H, da, $J = 7,7$ Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 461. HPLC (condición C): tR 3,68 min (pureza en HPLC 92,0%).

Ejemplo 125: N-1H-bencimidazol-5-il-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida



Siguiendo el método general que se describe en el ejemplo 1, partiendo de ácido 6-[ciclopropilmetil-propil-amino]pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21) y 5-aminobencimidazol (ABCR), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco tras la purificación mediante HPLC preparativa.
RMN ^1H (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,28 (1H, sa), 3,5 (4H, sa), 1,62 (2H, sextete, $J = 7,5$ Hz), 1,09 (1H, m), 0,92 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,51-0,48 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). EM (ESI+): 351,2. HPLC (condición A): tR 2,48 min (pureza en HPLC 100%).

Ejemplo 126: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-1H-indol-4-ilpirimidin-4-carboxamida

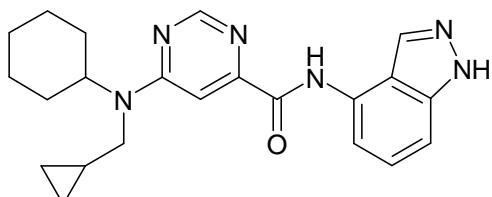


Una solución de ácido 6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 110 mg; 0,40 mmol) en DCM se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (1,1 g) seguido de 1H-indol-4-amina (Aldrich, 58,2 mg; 0,44 mmol). Después de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se filtró y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo

que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (120 mg, 77%).

5 RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (1H, s), 10,39 (1H, s), 8,72 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,54 (1H, s), 3,52-3,40 (2H, m), 1,93-1,70 (4H, m), 1,73-1,54 (3H, m), 1,52-1,37 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m), 1,13-0,99 (1H, m), 0,62-0,51 (2H, m), 0,45-0,39 (2H, m). EM (APCI+): 390. HPLC (condición C): tR 4,80 min (pureza en HPLC 99,1%).

Ejemplo 127: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-1H-indazol-4-ilpirimidin-4-carboxamida



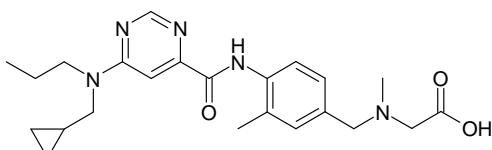
10

Una solución de ácido 6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 110 mg; 0,40 mmol) en DCM se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (1,1 g) seguido de 1H-indazol-4-amina (Key Organics, 58,6 mg; 0,44 mmol). Despues de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se filtró y se lavó

15 con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (1H, s), 10,23 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,56-3,25 (2H, sa), 1,94-1,80 (4H, m), 1,74 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,63-1,37 (5H, m), 1,29-1,09 (1H, m), 1,12-1,00 (1H, m), 0,59 (2H, da, J = 7,8 Hz), 0,41-0,34 (2H, m). EM (APCI+): 391. HPLC (condición C): tR 4,50 min (pureza en HPLC 98,3%).

Ejemplo 128: N-{4-[{(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}-3-metilbencil}-N-metilglicina

25

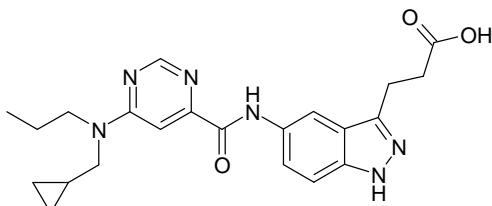


Una solución de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se trató con clorhidrato de 2-(metilamino)acetato de terc-butilo (227,1 mg; 1,24 mmol) y carbonato con soporte polimérico (150 mg) seguido de triacetoxi borohidruro con soporte polimérico (150 mg). Despues de agitar durante 18 horas la mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 2-((4-(6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxamido)-3-metilbencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. El residuo se recogió en DCM (4,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas el solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en HCl diluido y se precipitó mediante basificación hasta pH 3-4. El material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

30 RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (1H, s), 8,66 (1H, s), 7,94-7,82 (1H, m), 7,38-7,17 (3H, m), 3,77 (2H, s), 3,71-3,37 (4H, m), 3,30 (2H, s), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,73-1,59 (2H, m), 1,19-1,04 (1H, m), 1,02-0,88 (3H, m), 0,60-0,47 (2H, m), 0,43-0,32 (2H, m). EM (APCI+): 426. HPLC (condición C): tR 2,84 min (pureza en HPLC 91,3%).

Ejemplo 129: ácido 3-{5-[(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino}-1H-indazol-3-ilpropanoico

45

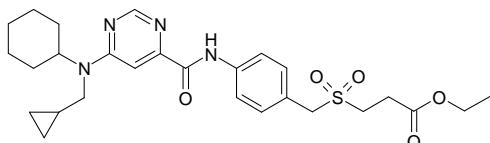


Una solución de 3-[{5-[{6-[{(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-1H-indazol-3-il}propanoato de metilo (ejemplo 123, 20 mg; 0,05 mmol) en etanol (1 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico al 10% (1 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas la mezcla se acidificó hasta pH 3 con HCl diluido y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con EtOAc que contenía cantidades crecientes de MeOH para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

5 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,50-7,30 (3H, m), 6,62 (1H, sa), 3,68-3,37 (4H, ma), 3,32 (2H, s), 2,89 (2H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,15-1,03 (1H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,31 Hz), 0,57 (2H, da, J = 7,70 Hz), 0,34-0,29 (2H, m). Nota: OH no observado. EM (APCI-): 421. HPLC (condición C): tR 3,33 min (pureza en HPLC 97,8%).

10

Ejemplo 130: 3-{[4-{[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]bencil}sulfonil}-propanoato de etilo

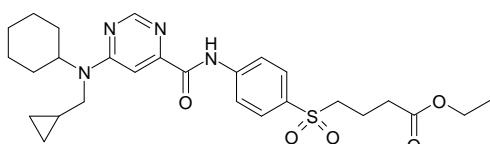


15 Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 130 mg; 0,47 mmol) en DCM se trató con diisopropilamina (90 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (40 ml; 0,52 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 3-(4-aminobencilsulfonil)propanoato de etilo (compuesto intermedio 42, 130 mg; 0,48 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 30 minutos y a TA durante 1 hora, se añadió solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió DCM y las capas se separaron. El extracto orgánico se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,06 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,49-7,41 (3H, m), 4,27 (2H, s), 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,48-3,29 (2H, m), 3,20 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,92-1,78 (4H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,61-1,37 (5H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,22-1,11 (1H, m), 1,10-0,97 (1H, m), 0,65-0,51 (2H, m), 0,39-0,32 (2H, m). EM (APCI+): 529. HPLC (condición C): tR 4,52 min (pureza en HPLC 98,8%).

25

Ejemplo 131: 4-{[4-{[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]fenil}sulfonil}-butanoato de etilo



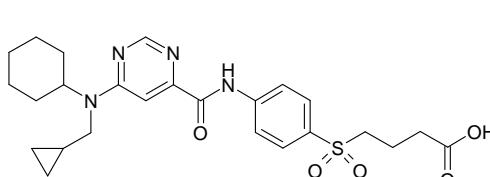
30 Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 130 mg; 0,47 mmol) en DCM se trató con diisopropilamina (90 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (40 ml; 0,52 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 15 minutos se añadió 4-(4-aminofenilsulfonil)butanoato de etilo (compuesto intermedio 48, 130 mg; 0,48 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 30 minutos y a TA durante 1 hora, se añadió solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió DCM y las capas se separaron. El extracto orgánico se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,27 (1H, s), 8,59 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, s), 4,11 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,49-3,29 (2H, ma), 3,22-3,16 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,09-1,98 (2H, m), 1,93-1,78 (4H, m), 1,78-1,68 (1H, m), 1,54-1,37 (5H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,21-1,12 (1H, m), 1,11-0,96 (1H, m), 0,65-0,52 (2H, m), 0,41-0,33 (2H, m). EM (APCI+): 529. HPLC (condición C): tR 4,66 min (pureza en HPLC 96,3%).

40

45

Ejemplo 132: ácido 4-{[4-{[(6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]fenil}sulfonil]butanoico



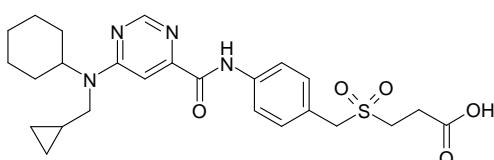
50

Una solución de 4-({4-[({6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]fenil}sulfonil)butanoato de etilo (ejemplo 131, 80 mg; 0,16 mmol) en THF (5 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico al 10% (20 ml). Después de agitar durante 45 años la mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 81%).

5 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,28 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, s), 3,51-3,30 (2H, sa) 3,20 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,11-2,00 (2H, m), 1,93-1,78 (5H, m), 1,74 (1H, d, J = 13,7 Hz), 1,57-1,37 (4H, m), 1,26-1,12 (1H, m), 1,04 (1H, s), 0,59 (2H, sa), 0,40-0,34 (2H, m). (APCI+): 501. HPLC (condición C): tR 4,18 min (pureza en HPLC 98,9%).

10 **Ejemplo 133: ácido 3-{4-[({6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}sulfonil}-propanoico**

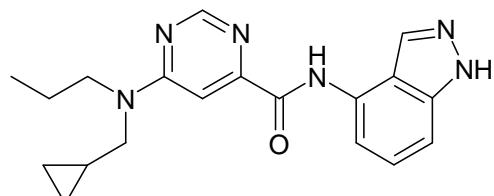
15



Una solución de 3-{4-[({6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}sulfonil)propanoato de etilo (ejemplo 130, 130 mg; 0,25 mmol) en THF (5 ml) se trató con HCl concentrado (4 ml). Después de agitar a TA durante 24 horas y a 45°C durante 24 horas, el solvente se redujo a la mitad de su volumen al vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 77%).

20 25 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (1H, s), 8,70 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, s), 4,54 (2H, s), 3,49-3,26 (4H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,91-1,71 (4H, m), 1,72-1,53 (3H, m), 1,52-1,34 (2H, m), 1,30-1,16 (1H, m), 1,12-0,97 (1H, m), 0,62-0,50 (2H, m), 0,44-0,37 (2H, m). EM (APCI+): 501. HPLC (condición C): tR 4,08 min (pureza en HPLC 98,4%).

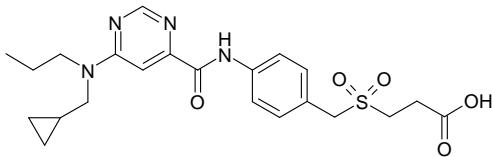
30 **Ejemplo 134: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-1H-indazol-4-ilpirimidin-4-carboxamida**



35 Una solución de ácido 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 230 mg; 0,98 mmol) en DCM (5 ml) se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (400 mg) y trietilamina (0,41 ml; 2,9 mmol) seguido de 1H-indazol-4-amina (Key Organics, 150 mg; 1,12 mmol). Después de agitar a TA durante 72 horas la mezcla se filtró y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

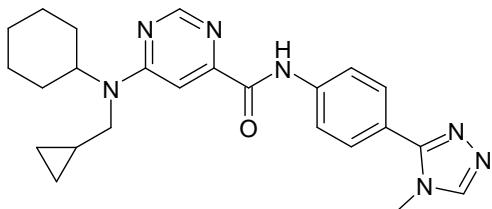
40 45 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,48 (1H, s), 10,20 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,47-7,39 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,73-3,37 (4H, ma), 1,77-1,65 (2H, m), 1,16-1,05 (1H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,58 (2H, da, J = 7,7 Hz), 0,36-0,29 (2H, m). EM (APCI+): 351. HPLC (condición C): tR 3,88 min (pureza en HPLC 93,5%).

Ejemplo 135: ácido 3-{4-[({6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil)amino]bencil}sulfonil}-propanoico



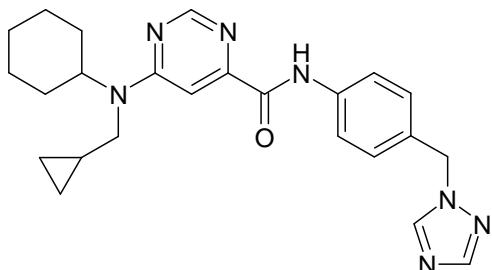
Una solución de 3-((4-((6-[(cyclopropylmethyl)(propyl)amino]pirimidin-4-il)carbonil)amino)bencil)sulfonil)propanoato de etilo (ejemplo 119, 120 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) se trató con HCl concentrado (2 ml). Después de agitar a TA durante 48 horas se añadió una porción adicional de HCl concentrado (5 ml). Después de agitar durante 72 horas más, el solvente se redujo al vacío a la mitad de su volumen y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 78%).
RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 12,62 (1H, sa), 10,66 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, s), 4,54 (2H, s), 3,75-3,42 (4H, ma), 3,30 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,73-2,64 (2H, m), 1,72-1,59 (2H, m), 1,18-1,07 (1H, m), 1,01-0,90 (3H, m), 0,59-0,48 (2H, m), 0,41-0,34 (2H, m). EM (APCI+): 459. HPLC (condición C): tR 3,55 min (pureza en HPLC 98,4%).

Ejemplo 136: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-[4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida



Una solución de ácido 6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 100 mg; 0,36 mmol) en DCM (4 ml) se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (400 mg) seguido de trietilamina (100 ml; 0,73 mmol) y 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (Maybridge, 63,2 mg; 0,36 mmol). Después de agitar a TA durante 24 horas la mezcla se filtró y se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,16 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,39 (2H, s), 3,22-3,13 (1H, m), 1,86-1,10 (11H, m), 0,59 (2H, d, J = 7,9 Hz), 0,40-0,34 (2H, m). EM (ESI+): 432. HPLC (condición C): tR 3,66 min (pureza en HPLC 99,4%).

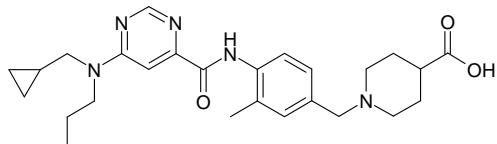
Ejemplo 137: 6-[ciclohexil(ciclopropilmetil)amino]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida



Una solución de ácido 6-(ciclohexil(ciclopropilmetil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 13, 100 mg; 0,36 mmol) en DCM (4 ml) se trató con reactivo de Mukaiyama con soporte polimérico (400 mg) seguido de trietilamina (100 ml; 0,73 mmol) y 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)anilina (Maybridge, 63,2 mg; 0,36 mmol). Después de agitar a TA durante 24 horas la mezcla se filtró y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con éter de petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,33 (2H, s), 3,65-3,05 (3H, m), 1,85-1,65 (5H, m), 1,64-1,38 (5H, m), 1,15 (1H, m), 0,58 (2H, d, J = 7,9 Hz), 0,36 (2H, m). EM (ESI+): 432. HPLC (condición C): tR 4,06 min (pureza en HPLC 98,6%).

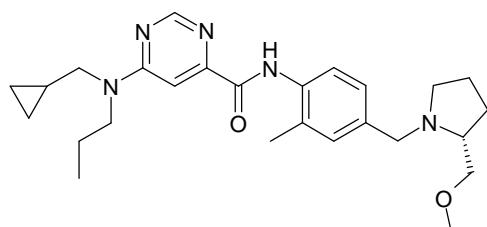
5 **Ejemplo 138:** ácido 1-{4-[{(6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-il}carbonil]amino]-3-metilbencil)piperidin-4-carboxílico



10 Se añadió piperidin-4-carboxilato de metilo (Aldrich, 41,1 μl ; 0,3 mmol) a una solución en agitación de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 100 mg; 0,27 mmol) en THF (4 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (87 mg; 0,41 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (174 mg; 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 18 horas. El THF se eliminó mediante evaporación. El residuo se suspendió en DCM (5 ml), se lavó con agua (2 ml) y se vertió a través de una frita hidrófoba. Se recogió la fase orgánica y se evaporó para obtener el producto como un aceite incoloro (130 mg). El aceite se disolvió en THF (2 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio (30 mg; 1,25 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La reacción se calentó a 40°C durante 2 horas y a continuación se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en agua (1 ml) y el pH se ajustó a 5 con HCl (2 N). El precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo y se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

15 RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆, 105°C) δ 10,0 (1H, sa), 8,51 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (3H, m), 3,91 (2H, sa), 3,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,40-2,40 (6H, m), 2,35 (3H, s), 1,90 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,10 (1H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,55 (2H, m), 0,45 (2H, m). EM (ESI+): 466. HPLC (condición C): tR 2,43 min (pureza en HPLC 98,1%).

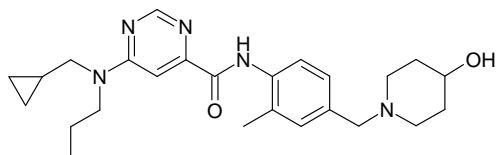
20 25 **Ejemplo 139:** 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(4-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil)-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida



30 35 Se añadió (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (Merck, 37,1 ml; 0,3 mmol) a una solución en agitación de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 52,9 mg; 0,15 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95,4 mg; 0,45 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con DCM (6 ml), se lavó con agua (2 ml) y se vertió a través de una frita hidrófoba. Se recogió la fase orgánica y se evaporó para obtener el producto como un aceite incoloro. El producto sin procesar se disolvió en HCl metanólico y se aplicó a un cartucho de SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de NH₃ en metanol para eluir el producto. Con la evaporación se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (57 mg, 85%).

40 RMN ^1H (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 7,7 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,53-3,28 (11H, m), 2,97-2,91 (1H, m), 2,75-2,65 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,26-2,15 (1H, m), 1,99-1,86 (1H, m), 1,75-1,60 (4H, m), 1,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,56 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,34-0,28 (2H, m). EM (ESI+): 452. HPLC (condición C): tR 2,56 min (pureza en HPLC 99,7%).

45 **Ejemplo 140:** 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)methyl]-2-metilfenil}pirimidin-4-carboxamida

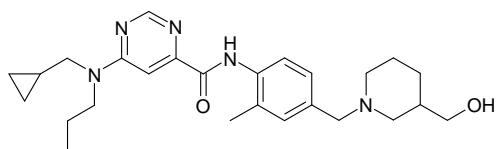


Se añadió 4-piperidinol (Aldrich, 30,3 ml; 0,3 mmol) a una solución en agitación de 6-((ciclopropilmetil)-(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 52,9 mg; 0,15 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95,4 mg; 0,45 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas.

5 La reacción se diluyó con DCM (6 ml), se lavó con agua (2 ml) y se vertió a través de una frita hidrófoba. Se recogió la fase orgánica y se evaporó para obtener el producto como un aceite incoloro. El producto sin procesar se disolvió en HCl metanólico y se aplicó a un cartucho de SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de NH₃ en metanol para eluir el producto. Con la evaporación se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (59 mg, 90%).

10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,04 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 9,3 Hz), 3,74-3,66 (1H, m), 3,53 (4H, s), 3,46 (2H, s), 2,81-2,71 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,15 (2H, t, J = 10,7 Hz), 1,93-1,84 (2H, m), 1,80-1,35 (5H, m), 1,09 (1H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,56 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (ESI+): 438. HPLC (condición C): tR 2,37 min (pureza en HPLC 98,5%).

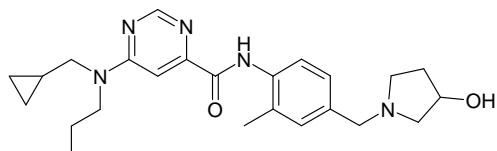
15 **Ejemplo 141: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-(4-{[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida**



20 Se añadió 3-piperidinmetanol (Aldrich, 33,7 ml; 0,3 mmol) a una solución en agitación de 6-((ciclopropilmetil)-(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 52,9 mg; 0,15 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95,4 mg; 0,45 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con DCM (6 ml), se lavó con agua (2 ml) y se vertió a través de una frita hidrófoba. Se recogió la fase orgánica y se evaporó para obtener el producto como un aceite incoloro. El producto sin procesar se disolvió en HCl metanólico y se aplicó a un cartucho de SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de NH₃ en metanol para eluir el producto. Con la evaporación se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (59 mg, 88%).

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,04 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 10,4 Hz), 3,65-3,45 (8H, m), 2,77 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,58 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,20 (1H, s), 2,10 (1H, s), 1,79-1,51 (7H, m), 1,20 (1H, m), 1,09 (1H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,56 (2H, d, J = 7,7 Hz), 0,34-0,28 (2H, m). EM (ESI+): 452. HPLC (condición C): tR 2,41 min (pureza en HPLC 98,7%).

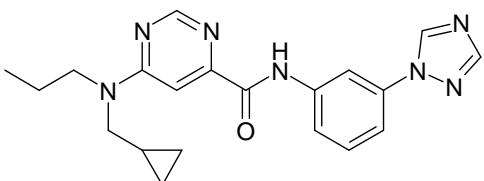
30 **Ejemplo 142: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-{4-[{3-hidroxipirrolidin-1-il}metil]-2-metilfenil}pirimidin-4-carboxamida**



35 Se añadió 3-pirrolidinol (Aldrich, 24,9 ml; 0,3 mmol) a una solución en agitación de 6-((ciclopropilmetil)-(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 52,9 mg; 0,15 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95,4 mg; 0,45 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con DCM (6 ml), se lavó con agua (2 ml) y se vertió a través de una frita hidrófoba. Se recogió la fase orgánica y se evaporó para obtener el producto como un aceite incoloro. El producto sin procesar se disolvió en HCl metanólico y se aplicó a un cartucho de SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de NH₃ en metanol para eluir el producto. Con la evaporación se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (61 mg; 96%).

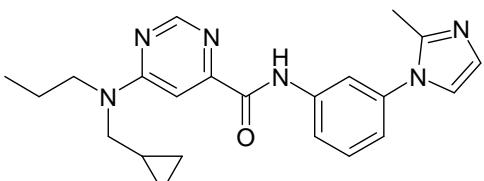
40 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,04 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (1H, s), 7,12 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,53 (4H, s), 3,39 (4H, s), 2,39 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,09 (1H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,56 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,32 (2H, m). EM (ESI+): 394. HPLC (condición C): tR 2,40 min (pureza en HPLC 99,1%).

50 **Ejemplo 143: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida**



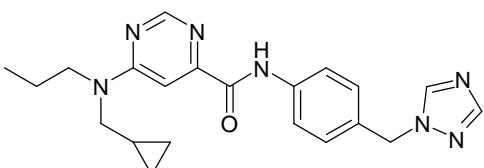
Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Maybridge, 108 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,16 (1H, s), 8,60 (2H, d, $J = 18,1$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 7,53-7,48 (2H, m), 7,36 (1H, s), 3,54 (4H, s), 1,75-1,65 (2H, m), 1,10 (1H, s), 0,97 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,58 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,36-0,30 (2H, m). EM (ESI+) 387. HPLC (condición C) tR 3,77 min (pureza en HPLC 99,9%).

Ejemplo 144: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida



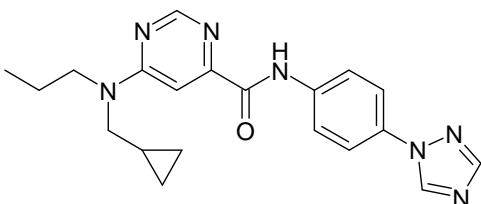
Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos se añadió 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (Maybridge, 117 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,11 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,98 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,47 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,09-7,02 (3H, m), 3,53 (4H, s), 2,43 (3H, s), 1,76-1,64 (2H, m), 1,09 (1H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,57 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (ESI+) 391. HPLC (condición C) tR 2,33 min (pureza en HPLC 99,8%).

Ejemplo 145: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida



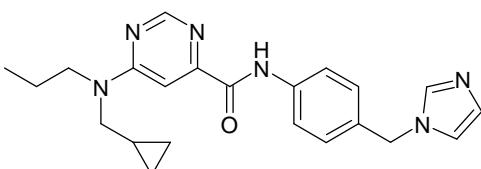
Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)anilina (Maybridge, 117 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,02 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,06 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,83-7,75 (2H, m), 7,35-7,28 (3H, m), 5,33 (2H, s), 3,52 (4H, s), 1,76-1,65 (2H, m), 1,01 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,57 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,34-0,28 (2H, m). EM (ESI+) 392. HPLC (condición C) tR 3,46 min (pureza en HPLC 99,4%).

Ejemplo 146: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida



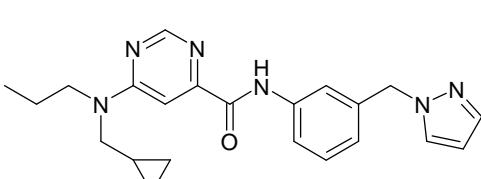
Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Maybridge, 108 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,13 (1H, s), 8,56 (2H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,11 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,36 (1H, s), 3,53 (4H, s), 1,75-1,65 (2H, m), 1,10 (1H, s), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,58 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,35-0,30 (2H, m). EM (ESI+) 378. HPLC (condición C) tR 3,70 min (pureza en HPLC 99,8%).

Ejemplo 147: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida



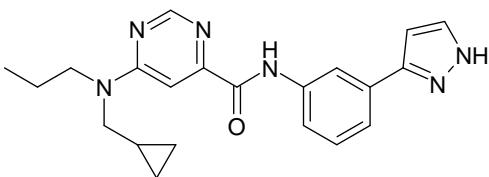
Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 15 minutos se añadió 4-(1H-imidazol-1-il)anilina (Maybridge, 117 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,01 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,09 (1H, s), 6,91 (1H, s), 5,11 (2H, s), 3,52 (4H, s), 1,75-1,60 (2H, m), 1,08 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,57 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (ESI+) 391. HPLC (condición C) tR 2,32 min (pureza en HPLC 99,7%).

Ejemplo 148: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida



Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 15 minutos se añadió 3-(1H-pirazol-1-il)anilina (Flrochem, 117 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.
 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 9,97 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,35 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,30 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 5,35 (2H, s), 3,52 (4H, s), 1,74-1,63 (2H, m), 1,08 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,56 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,34-0,28 (2H, m). EM (ESI+) 391. HPLC (condición C) tR 3,93 min (pureza en HPLC 99,4%).

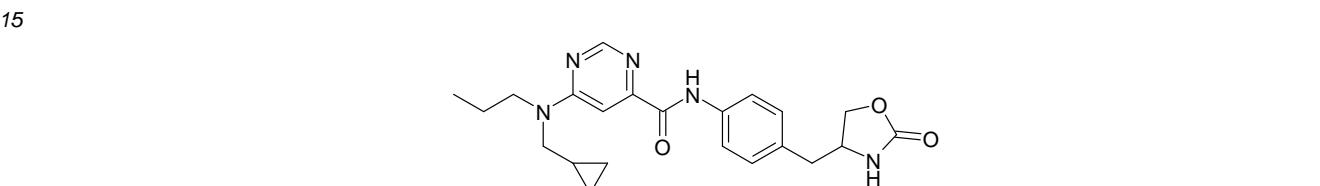
Ejemplo 149: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]pirimidin-4-carboxamida



Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos se añadió 3-(1H-pirazol-3-il)anilina (Apollo, 107 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,08 (1H, sa), 8,58 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,49-7,34 (2H, m), 6,67 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,53 (4H, s), 1,75-1,63 (2H, m), 1,09 (1H, s), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,57 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (ESI-) 375. HPLC (condición C) tR 3,75 min (pureza en HPLC 99,9%).

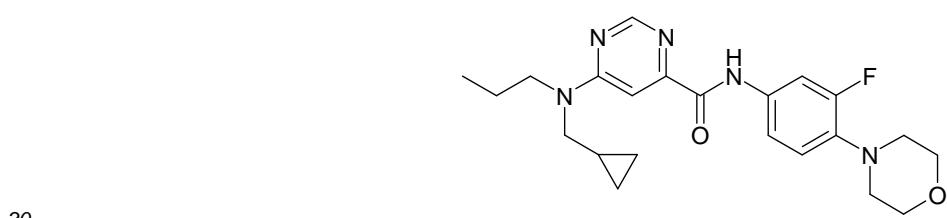
Ejemplo 150: 6-[(cyclopropylmethyl)(propyl)amino]-N-{4-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)metil]fenil}pirimidin-4-carboxamida



Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 4-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)metil]anilina (Specs, 130 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 9,98 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,74 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,02 (1H, s), 4,49 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 4,20-4,06 (2H, m), 3,52 (4H, s), 2,93-2,80 (2H, m), 1,74-1,64 (2H, m), 1,08 (1H, s), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,56 (2H, s), 0,34-0,29 (2H, m). EM (ESI+) 410. HPLC (condición C) tR 3,48 min (pureza en HPLC 99,5%).

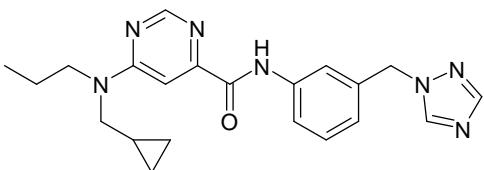
Ejemplo 151: 6-[(cyclopropylmethyl)(propyl)amino]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-4-carboxamida



Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 3-fluoro-4-morfolin-4-il-anilina (Bionet, 132 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 9,91 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,71 (1H, dd, $J = 14,1, 2,1$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,94 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,90-3,86 (4H, m), 3,52 (4H, s), 3,08 (4H, t, $J = 4,4$ Hz), 1,74-1,64 (2H, m), 1,08 (1H, s), 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,56 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 0,31 (2H, d, $J = 5,3$ Hz). EM (ESI+) 414. HPLC (condición C) tR 4,28 min (pureza en HPLC 99,5%).

Ejemplo 152: 6-[(cyclopropylmethyl)(propyl)amino]-N-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida

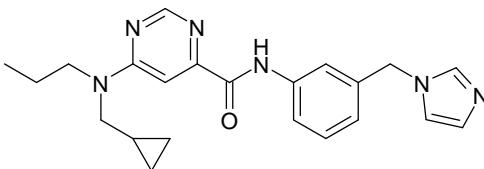


Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió 3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)anilina (Maybridge, 117 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

5 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,01 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,32 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,37 (2H, s), 3,52 (4H, s), 1,76-1,59 (2H, m), 1,08 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,57 (2H, d, J = 7,9 Hz), 0,35-0,29 (2H, m). EM (ESI+) 392. HPLC (condición C) tR 3,46 min (pureza en HPLC 97,8%).

10

Ejemplo 153: 6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxamida

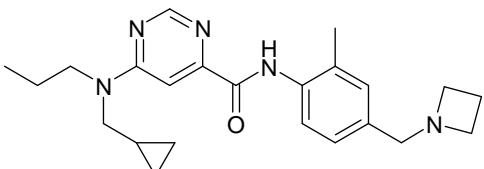


15 Una solución fría (0°C) de ácido 6-(ciclopropilmetil)(propil)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto intermedio 21, 112 mg; 0,45 mmol) en DCM se trató con diisopropiletilamina (78,4 ml; 0,52 mmol) y cloroformato de metilo (36,2 ml; 0,47 mmol). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos se añadió 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)anilina (Maybridge, 117 mg; 0,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

20 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 9,99 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,67-7,56 (2H, m), 7,40-7,32 (2H, m), 7,11 (1H, s), 6,96-6,89 (2H, m), 5,14 (2H, s), 3,52 (4H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,09 (1H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,34-0,29 (2H, m). EM (ESI+) 391. HPLC (condición C) tR 2,33 min (pureza en HPLC 95,7%).

25

Ejemplo 154: N-[4-(azetidin-1-ilmetil)-2-metilfenil]-6-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]pirimidin-4-carboxamida



30 Se añadió azetidina (Aldrich, 17,1 ml; 0,3 mmol) a una solución en agitación de 6-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(4-formil-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto intermedio 29, 52,9 mg; 0,15 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95,4 mg; 0,45 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con DCM (6 ml), se lavó con agua (2 ml) y se vertió a través de una frita hidrófoba. Se recogió la fase orgánica y se evaporó para obtener el producto como un aceite incoloro. El producto sin procesar se disolvió en HCl metanólico y se aplicó a un cartucho de SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de NH_3 en metanol para eluir el producto. Con la evaporación se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro.

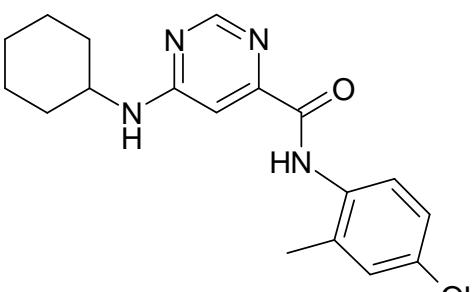
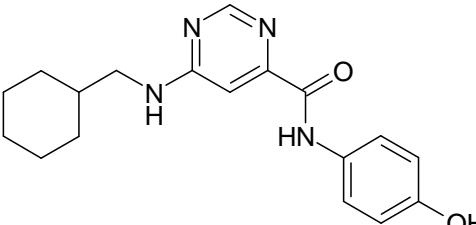
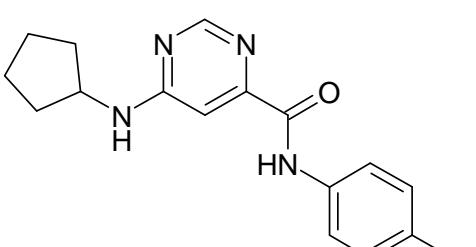
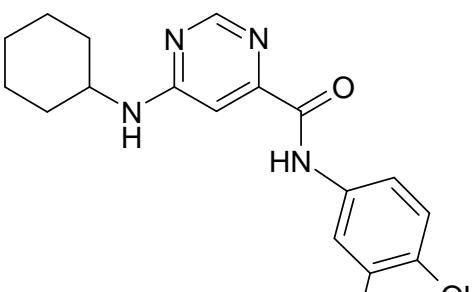
35 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 10,04 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, s), 7,22-7,15 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,53 (4H, sa), 3,31 (4H, t, J = 7,1 Hz), 2,39 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,09 (1H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,56 (2H, d, J = 7,7 Hz), 0,32 (2H, m). EM (ESI+) 394. HPLC (condición C) tR 2,40 min (pureza en HPLC 99,1%).

40

Ejemplo 155: Ensayos *in vitro*

45 **Ensayo de unión al receptor:** Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P1 o S1P3 para su uso en estudios de unión a ligando y a ^{35}S -GTPyS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas 1x (Roche), y se rompieron a 4°C mediante descompresión de nitrógeno usando una bomba de rotura celular (Parr Instrument).

- Después de la centrifugación a 1.000 RPM durante 10 min a 4°C, el sobrenadante se resuspendió en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19.000 RPM durante 60 min a 4°C. A continuación, el sedimento se resuspendió en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas sin EDTA 1x, y se homogeneizó usando un homogeneizador manual. Las membranas se ultracongelaron en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C. Se añadió [³³P]esfingosina 1-fosfato (3.000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos de prueba en DMSO. Se añadieron las membranas y las microesferas SPA WGA (GE Healthcare) hasta obtener un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos con concentraciones de ensayo de [³³P]esfingosina 1-fosfato de 25 pM o 10 pM (para S1P1 y S1P3, respectivamente), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,4%, proteínas a 1-5 µg/pocillo y 100 µg/pocillo de microesferas SPA WGA. La unión se llevó a cabo durante 60 minutos a temperatura ambiente en un agitador y la radioactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. La unión específica se calculó restando la radioactividad remanente en presencia de un exceso de 1000 veces de S1P sin marcar. Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism.
- 15 **Medidas de la unión de ³⁵S-GTPyS:** Las membranas (1 a 10 µg de proteína) preparadas como se describe anteriormente se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con los compuestos de prueba diluidos en DMSO, en 180 µl de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA libre de ácidos grasos al 0,2% (tampón del ensayo), NaCl 140 mM y GDP 1,7 µM. El ensayo se inició con la adición de 20 µl de [³⁵S]-GTPyS 1,5 nM (1.100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón del ensayo. Despues de 60 min de incubación a 20 30°C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2.000 RPM. Se eliminó el sobrenadante y la radioactividad unida a la membrana se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Se obtuvieron las medias de muestras por triplicado y se expresaron como porcentaje de la respuesta en relación con la activación de S1P en ausencia del compuesto (n = 2).
- 25 Los ejemplos descritos en este documento son útiles como agentes inmunorreguladores como demuestra su actividad como agonistas potentes y selectivos del receptor S1P1 sobre el receptor S1P3 según lo determinado en los ensayos descritos anteriormente. En particular, los ejemplos descritos en este documento poseen selectividad para el receptor S1P1 sobre el receptor S1P3 según lo determinado mediante la relación de la EC₅₀ para el receptor S1P1 con respecto a la EC₅₀ para el receptor S1P3 según lo evaluado en el ensayo de unión de ³⁵S-GTPyS descrito anteriormente.
- 30

	Compuesto	Ki de unión a	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-1		0,55	1,16	> 30
I-2		3,23	---	---
I-3		2,13	16,70	---
I-4		0,98	0,79	---

	Compuesto	Ki de unión a	EC ₅₀ GTPγS para S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P3
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-5			0,54	0,54
I-6			0,50	1,14
I-7			0,34	0,44
I-8			0,38	> 30

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-9		0,65	1,04

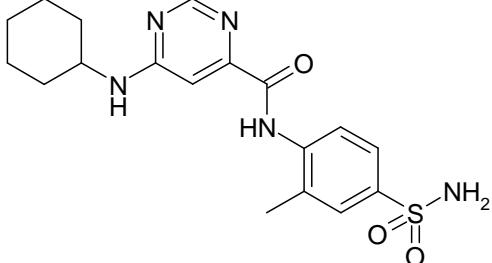
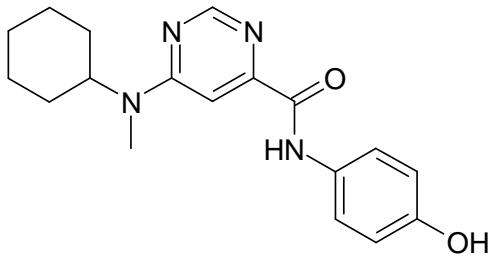
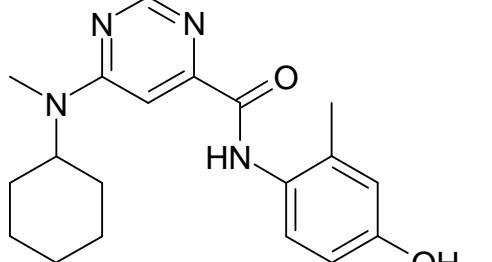
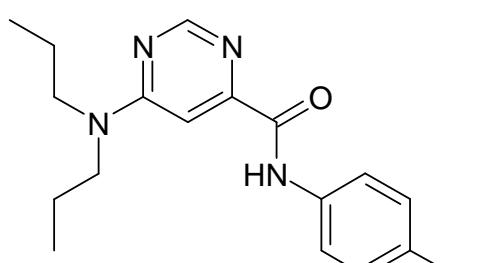
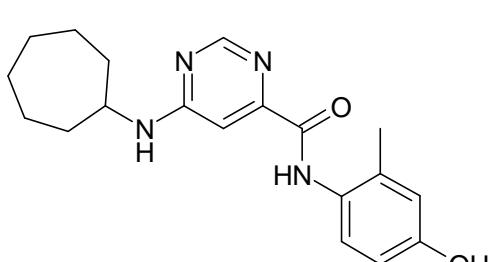
I-10		0,74	1,44

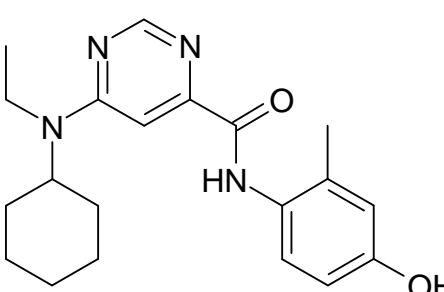
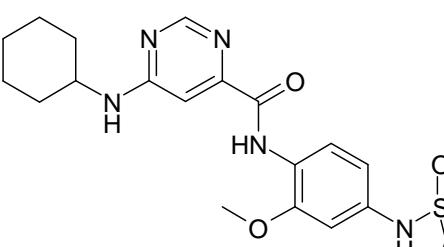
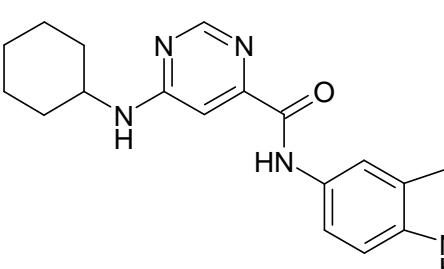
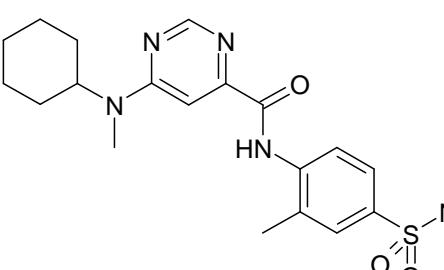
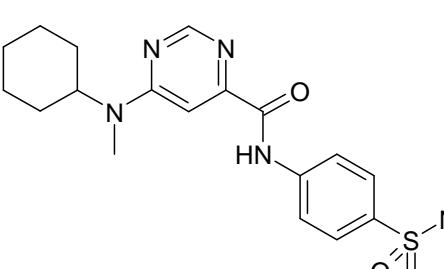
I-11		3,45	3,87

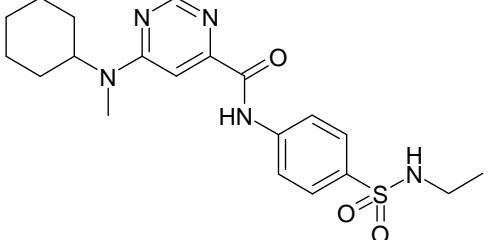
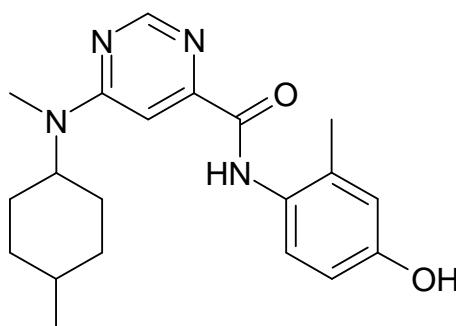
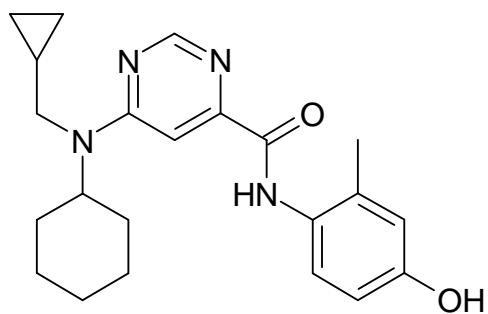
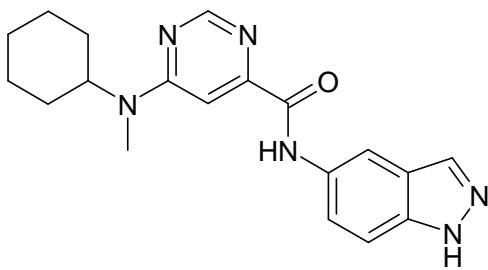
I-12		3,36	19,5

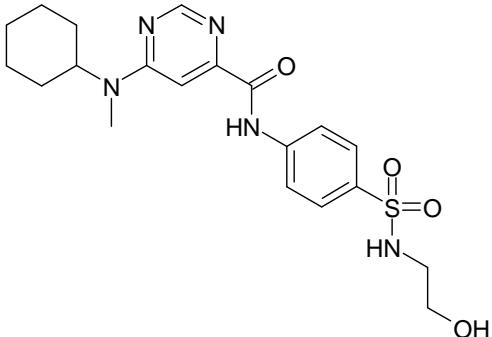
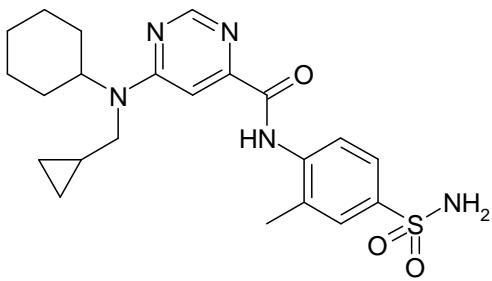
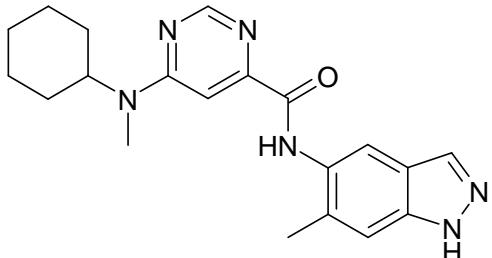
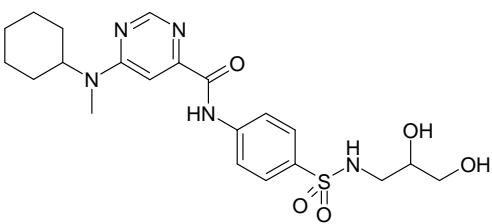
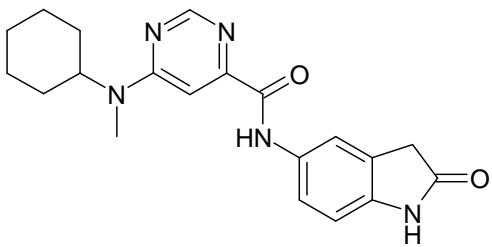
Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-13		0,28	0,96
			> 30
I-14		---	1,58

I-15		---	0,38
			> 30
I-16		---	1,07
			5,23
I-17		---	1,99

	Compuesto	Ki de unión a	EC ₅₀ GTPγS para S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P3
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-18		---	0,44	> 30
I-19		0,81	0,70	> 30
I-21		---	0,66	---
I-22		---	0,37	2,32
I-23		---	0,97	---

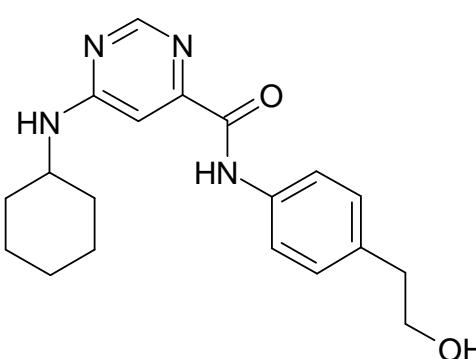
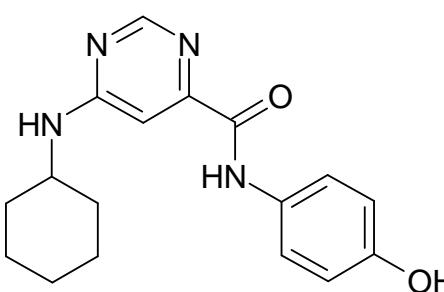
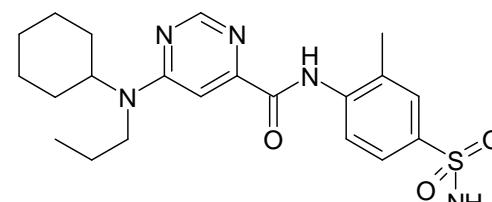
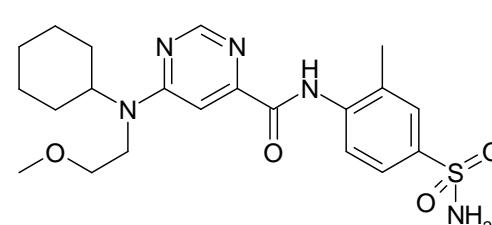
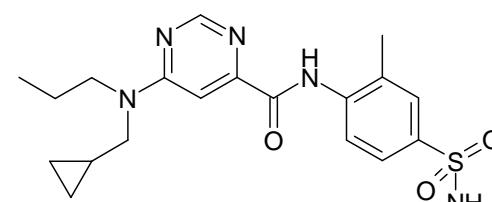
Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-25		---	0,4 > 30
			
I-27		---	0,374 ---
			
I-28	0,458	2,71 >30	
			
I-29	---	0,065 >30	
			
I-30	---	0,674 ---	
			

	Compuesto	Ki de unión a S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-31		---	2	---
I-32		---	0,61	---
I-33		---	0,0246	100
I-35		---	0,418	>20

	Compuesto	Ki de unión a	EC ₅₀ GTPγS para S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P3
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-37		---	0,907	---
I-38		---	0,002	47,5
I-39		---	0,211	2,33
I-40		---	1,52	>20
I-41		---	1,78	32

	Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-42		---	2,28	---
I-43		---	1,35	---
I-44		---	0,009	>20
I-45		---	0,013	0,416
I-46		---	0,019	1,16

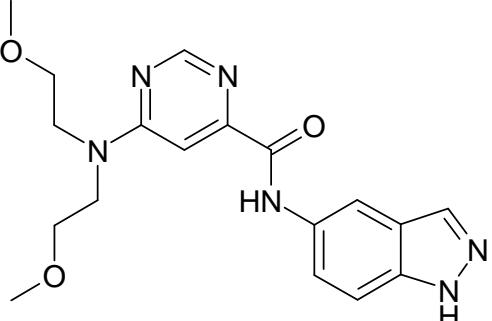
	Compuesto	Ki de unión a	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-47		---	0,006	3,27
I-48		---	0,039	---
I-49		---	0,107	---
I-50		---	0,073	---
I-51		---	0,060	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-52		2,00	4,45	>30
I-53		1,68	1,78	>30
I-54		---	0,0029	1,99
I-55		0,0032	0,0092	---
I-56		0,007	0,021	>20

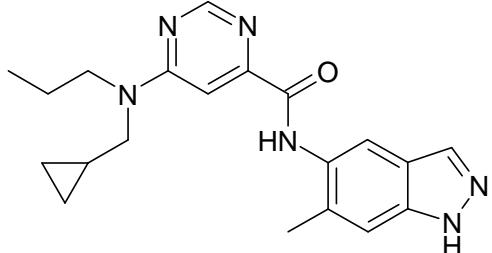
Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-57	---	0,036	>20
I-58	---	0,039	>20
I-59	---	0,558	---
I-60	---	0,051	>20
I-61	---	0,012	0,259
I-62	0,002	0,003	0,062

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-63	0,008	0,02	1,31
I-64	1,02	8,84	---
I-66	---	0,032	---
I-67	---	0,068	---
I-68	0,003	0,0068	---
I-69	0,01	0,019	0,666

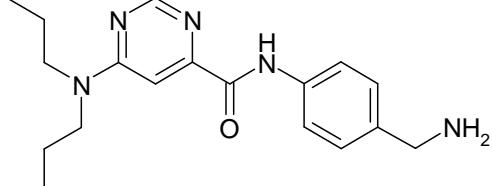
Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-70	---	1,11	---
I-71	---	0,012	>20
I-72	---	0,497	---
I-73	---	0,724	---



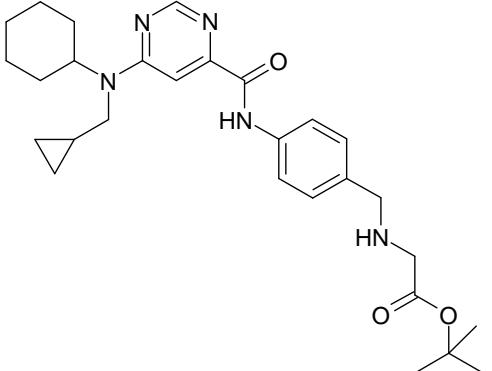
I-70



I-71



I-72



I-73

	Compuesto	Ki de unión a S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P3
		(μM)	(μM)	(μM)
I-74		---	2,16	---
I-75		---	2,69	---
I-76		---	0,048	0,777
I-77		0,051	0,104	1014

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-78	---	0,328	---
I-79	0,012	0,035	---
I-80	---	0,287	4890
I-81	0,029	0,094	---

Chemical structures of compounds I-78, I-79, I-80, and I-81:

- I-78:** A purine derivative with a cyclohexylmethyl group at position 2' and a 4-(cyclopropylmethyl)-N-(4-(4-(1-piperidinyl)butyl)phenyl)butanamide side chain at position 6.
- I-79:** Similar to I-78, but the butanamide side chain is replaced by a 4-(2-aminoethyl)butanoate side chain.
- I-80:** Similar to I-78, but the butanamide side chain is replaced by a 4-(2-aminopropyl)butanoate side chain.
- I-81:** Similar to I-78, but the butanamide side chain is replaced by a 4-(2-aminobutyl)butanoate side chain.

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-82		0,009	0,019
			1094
I-83	---	1,155	---
I-84	0,007	0,0029	0,236
I-85	0,043	0,118	>20

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-86		2,455	---
I-87	---	0,216	---
I-88	---	0,101	---
I-89	---	1,49	---
I-90	0,023	0,069	---

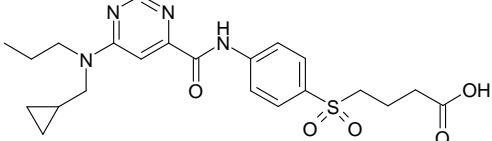
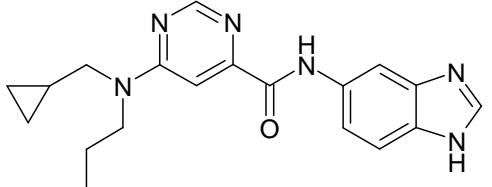
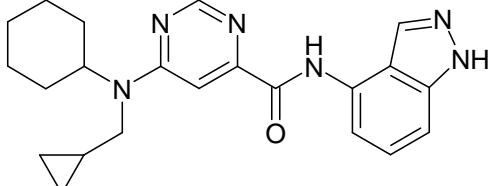
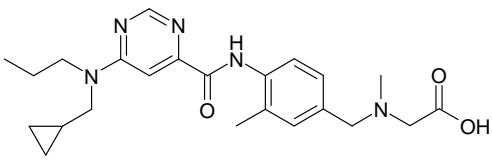
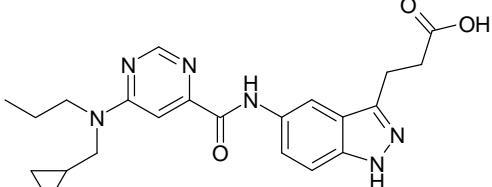
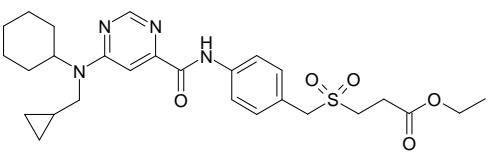
Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P1 (μ M)	EC ₅₀ GTP γ S para S1P3 (μ M)
I-91	---	0,145	---
I-92	---	0,236	---
I-93	---	1,47	---
I-94	---	0,265	---
I-95	---	0,821	---
I-96	---	0,391	---
I-97	0,009	0,033	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-98		---	0,706	---
I-99		0,006	0,033	5,65
I-100		0,008	0,045	> 20
I-101		---	0,127	---
I-102		---	1,230	---
I-103		---	0,208	---
I-104		---	0,517	---

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-105	---	0,0058	0,247
I-106	---	0,202	---
I-107	---	0,019	3,3
I-108	---	0,238	---
I-109	---	0,063	> 20
I-110	---	2,34	---

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-111	---	0,567	---
I-112	---	0,193	---
I-113	0,025	0,056	>20
I-114	---	1,32	---
I-115	---	2,845	---
I-116	---	3,265	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P1	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
		(μM)		
I-117		---	1,07	---
I-118		---	6,35	---
I-119		---	5,05	---
I-120		---	0,596	---
I-121		---	1,015	---
I-122		---	4,36	---
I-123		---	0,86	---

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-124	---	1,5	---
			
I-125	---	2,755	---
			
I-126	---	0,006	>20
			
I-127	---	0,048	>20
			
I-128	---	0,816	---
			
I-129	---	1,71	---
			
I-130	---	0,537	---
			

	Compuesto	Ki de unión a	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
		S1P1 (μM)	(μM)	(μM)
I-131		---	1,68	---
I-132		---	0,040	0,085
I-133		---	0,226	---
I-134		---	0,594	---
I-135		---	3,125	---
I-136		---	2,04	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-137		---	0,346	---
I-138		---	0,443	---
I-139		---	2,48	---
I-140		---	1,41	---
I-141		---	2,29	---
I-142		---	0,465	---

Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-143	---	0,079	---
I-144	---	1,54	---
I-145	---	0,055	---
I-146	---	0,279	---
I-147	---	0,038	---
I-148	---	1,05	---
I-149	---	0,481	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P1 (μM)	EC ₅₀ GTPγS para S1P3 (μM)
I-150		---	0,268	---
I-151		---	0,604	---
I-152		---	1,12	---
I-153		---	0,481	---
I-154		---	0,807	---

Ejemplo 156: Modelos animales para evaluar la eficacia *in vivo* de los agonistas de S1P

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

Ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (de 8 semanas de edad) recibieron agonistas de S1P por vía oral. Se extrajo sangre de ratones heparinizados(100 IU/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardíaca o retroorbital 2 a 120 horas después del tratamiento con el fármaco. Los leucocitos (linfocitos y neutrófilos) se contaron usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evaluó mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas.

Modelo de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) inducida por MOG en ratones

La EAE se indujo en ratones hembra de 9 semanas de edad (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina Pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 μl de PBS) por vía i.p. y 100 μl de una emulsión que contenía péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 μg/ratón), *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO) mediante inyección subcutánea en el lomo. Dos días después se administró una inyección adicional de toxina Pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 μl de PBS) por vía i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y el deterioro neurológico se cuantificó usando una escala

clínica de 15 puntos en la que se evaluaba la parálisis (cola, patas traseras y patas delanteras), la incontinencia y la muerte.

Puntuación clínica

5 **-1- Cola**

- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta cuando se mueve.
- Puntuación = 1 Si la extremidad de la cola está flácida con tendencia a caerse.
- Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y la arrastra sobre la mesa.

10 **-2- Patas traseras**

- Puntuación = 0 Ratón normal con caminar enérgico y que no arrastra las patas.
- Puntuación = 1 Alguna de las pruebas siguientes es positiva:

15 -a- Flip test: sujetando la cola entre el pulgar y el índice, se coloca al animal sobre su lomo y se observa el tiempo que tarda en darse la vuelta por sí solo. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. El retraso sugiere debilidad en las patas traseras.

20 -b- Se coloca al ratón en la rejilla superior de la jaula y observe si pasa de un lado al otro. Si una o ambas patas resbalan con frecuencia entre las barras se considera que el animal sufre parálisis parcial.

- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.
- Puntuación = 3 Una o ambas patas traseras muestran signos de parálisis aunque se conservan determinados movimientos; por ejemplo, el animal puede agarrarse y mantener agarrado a la rejilla superior de la jaula por la parte interior durante un corto espacio de tiempo antes de soltarse.
- Puntuación = 4 Cuando ambas patas superiores están paralizadas y el ratón las arrastra al moverse.

-3- Patas anteriores:

- 30 - Puntuación = 0 Un ratón normal usa sus patas anteriores de forma activa para agarrarse y caminar y mantiene su cabeza erecta.
- Puntuación = 1 Puede caminar aunque con dificultad debido a debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que el ratón presenta debilidad en las patas delanteras cuando el animal tiene dificultad para agarrarse a la rejilla superior de la jaula por la parte interior. Otro signo de debilidad es que al animal se le cae la cabeza.
- 35 - Puntuación = 2 Cuando una de las patas delanteras está paralizada (imposibilidad de agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.
- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse y es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

40 **-4- Vejiga:**

Puntuación = 0 Un ratón normal controla por completo su vejiga.

Puntuación = 1 Se considera que el ratón presenta incontinencia cuando la parte inferior de su cuerpo aparece empapado de orina.

45 **-5- Muerte:**

Puntuación = 15

- 50 La puntuación final para cada animal se determina mediante la suma de todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es de 10.

A día 12 (primeros signos de parálisis) los ratones se estratificaban en grupos experimentales ($n = 10$) según la puntuación clínica y la pérdida de peso corporal. El tratamiento semicurativo se inició el día 14.

- 55 Los ejemplos siguientes hacen referencia a composiciones farmacéuticas:

Ejemplo A: viales para inyección

- 60 Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

65 **Ejemplo B: supositorios**

Una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

5 **Ejemplo C: solución**

Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

10 **Ejemplo D: pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E: comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de compuesto activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de compuesto activo.

20 **Ejemplo F: comprimidos recubiertos**

Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubre de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

25 **Ejemplo G: cápsulas**

Se introdujeron 2 kg de principio activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

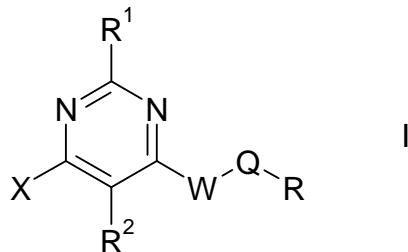
30 **Ejemplo H: ampollas**

Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

35

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de acuerdo con la fórmula (I):



5 donde

X es NR^aR^b,

R^a es H o A,

R^b es A,

10 A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR³, COOR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR³, S o SO₂ y/o por grupos -CH=CH-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3-7 átomos de C del anillo.

Hales F, Cl, Br o I,

W es C=O,

15 Q es NR³,

R es Ar o Het,

Ar indica un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR³, -[C(R³)₂]_n-OR³, N(R³)₂, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CF₃, OCF₃, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, -[C(R³)₂]_n-Het, -

20 -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-cicloalquilo, -[C(R³)₂]_n-CON(R³)₂, -[C(R³)₂]_n-COOR³, -[C(R³)₂]_n-NR³-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -[C(R³)₂]_n-NR³-[C(R³)₂]_n-OR³, -SO₂-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -SO₂-N(R³)₂-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -[C(R³)₂]_n-SO₂-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -SO₂-[C(R³)₂]_n-OR³, -SO₂-N(R³)₂-[C(R³)₂]_n-OR³, -[C(R³)₂]_n-SO₂-[C(R³)₂]_n-OR³, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, SO₂N(R³)A, SOA, SONR³A o SO₂A y/o -O[C(R³)₂]_n-COOR³,

Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR³, -[C(R³)₂]_n-OR³, N(R³)₂, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CF₃, OCF₃, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, -[C(R³)₂]_n-Het, -

25 -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-cicloalquilo, -[C(R³)₂]_n-CON(R³)₂, -[C(R³)₂]_n-COOR³, -[C(R³)₂]_n-NR³-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -[C(R³)₂]_n-NR³-[C(R³)₂]_n-OR³, -SO₂-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -SO₂-N(R³)₂-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -[C(R³)₂]_n-SO₂-[C(R³)₂]_n-CO₂R³, -SO₂-[C(R³)₂]_n-OR³, -SO₂-N(R³)₂-[C(R³)₂]_n-OR³, -[C(R³)₂]_n-SO₂-[C(R³)₂]_n-OR³, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂,

30 SO₂N(R³)A, SOA, SONR³A o SO₂A y/o -O[C(R³)₂]_n-COOR³,

R¹ indica H,

R² indica H,

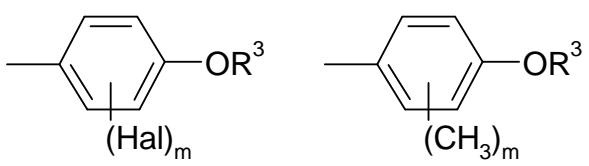
R³ es H o A,

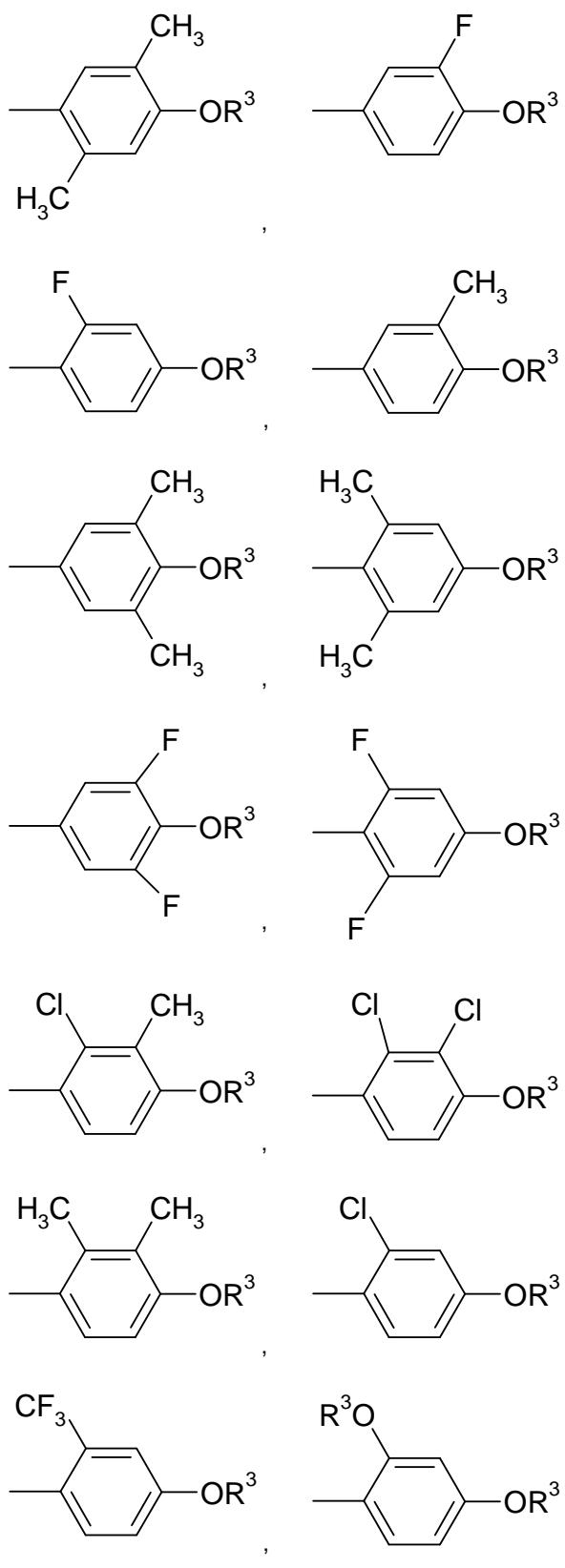
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

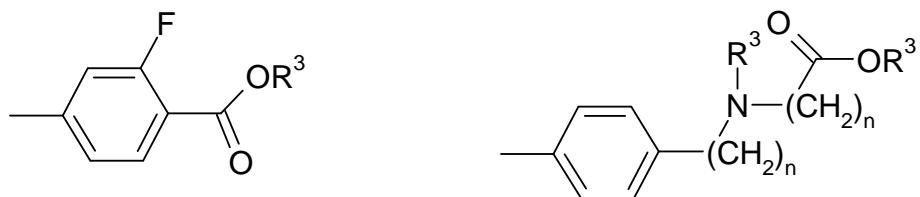
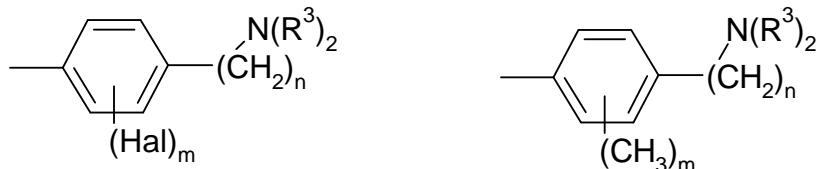
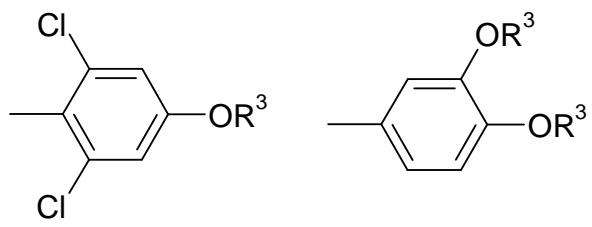
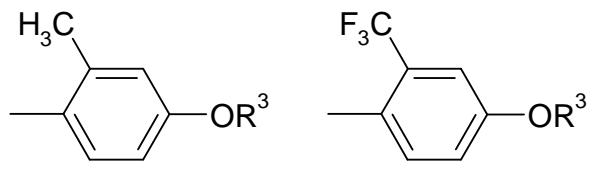
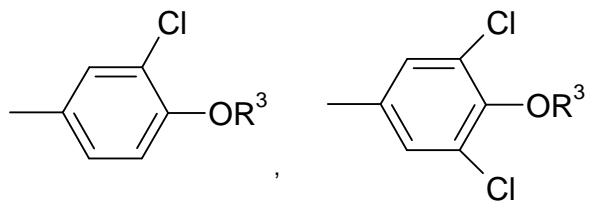
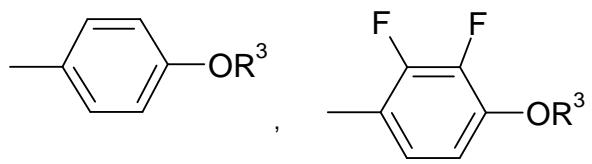
35

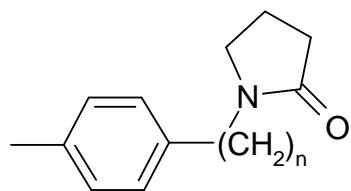
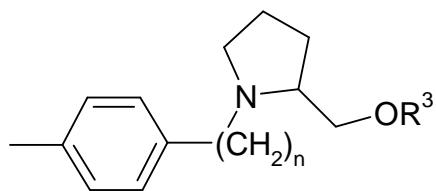
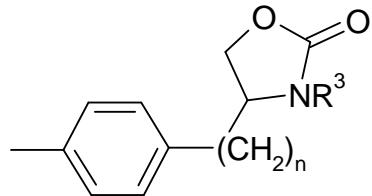
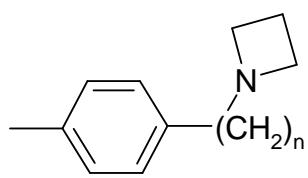
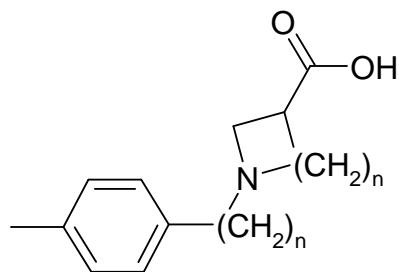
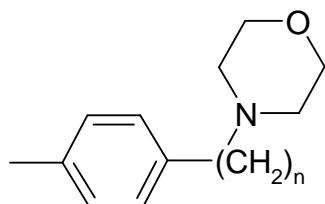
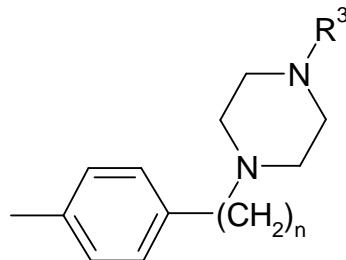
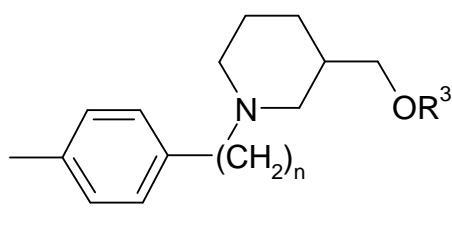
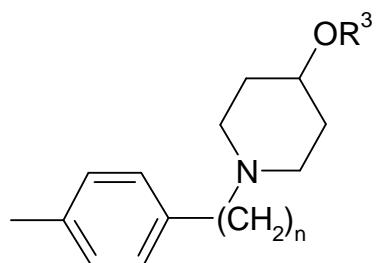
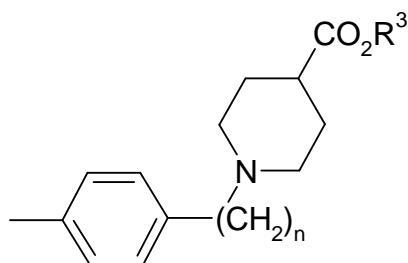
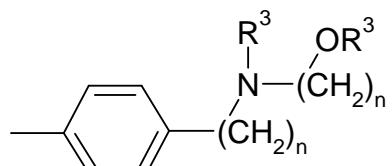
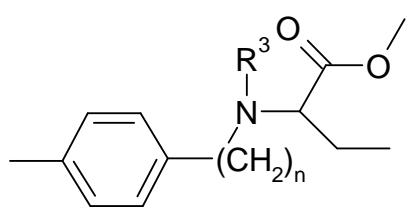
y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

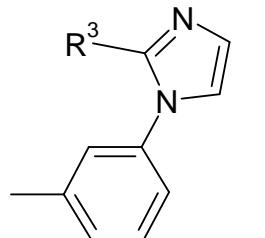
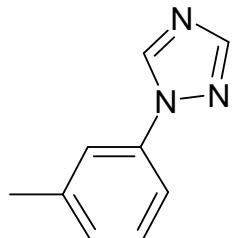
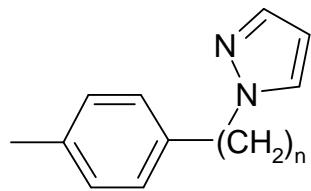
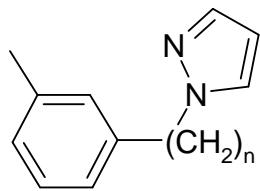
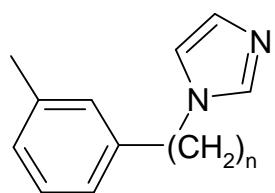
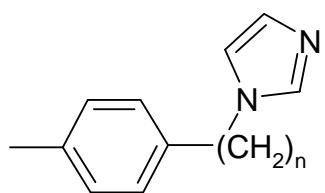
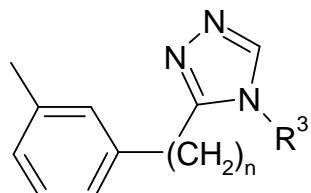
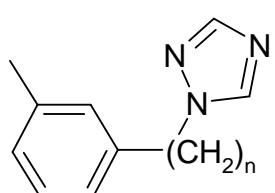
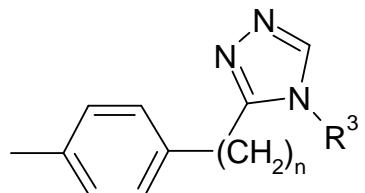
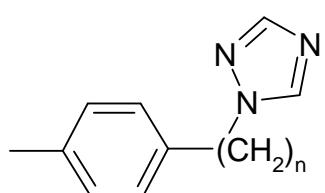
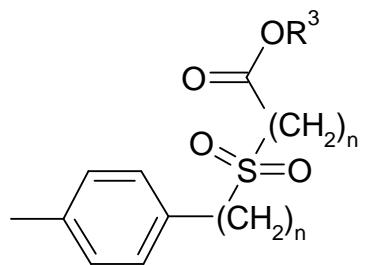
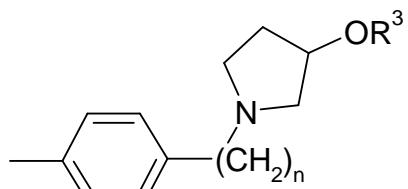
2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Ar indica uno de los siguientes grupos:

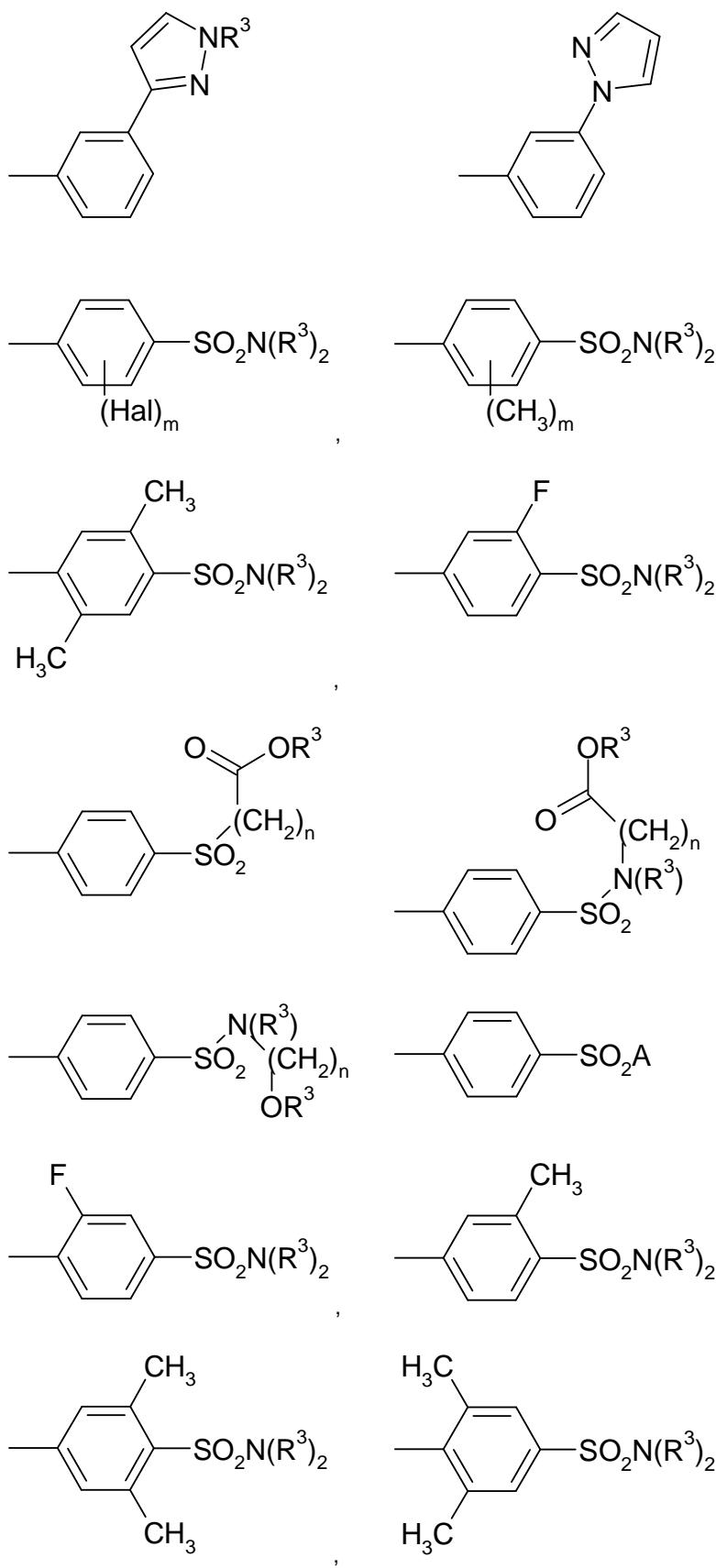


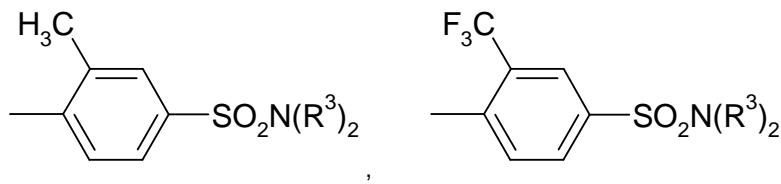
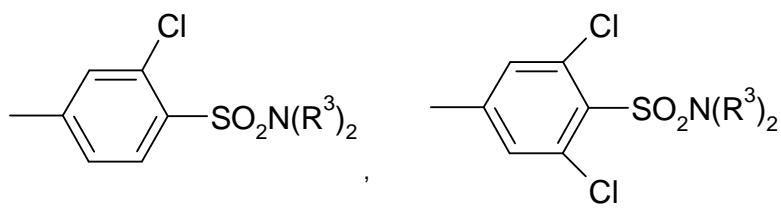
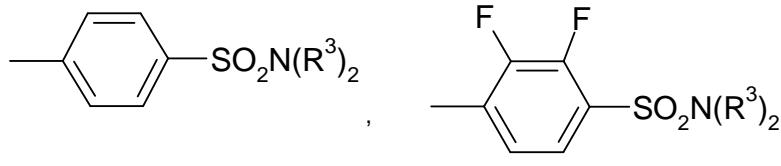
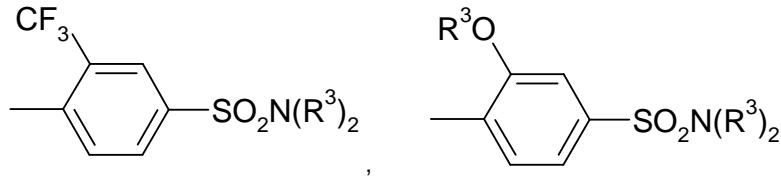
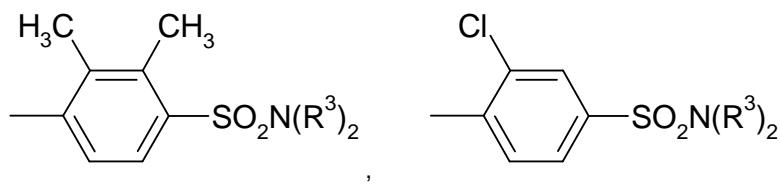
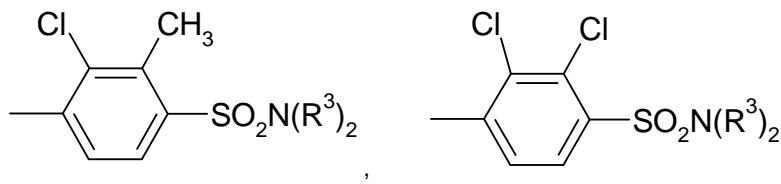
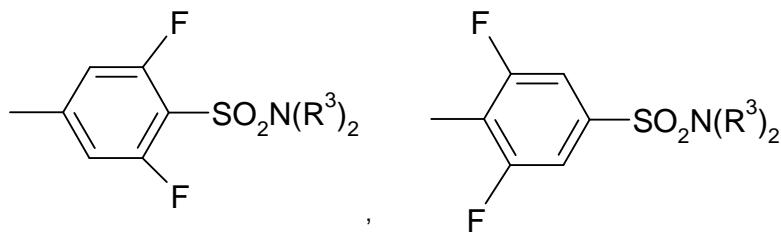


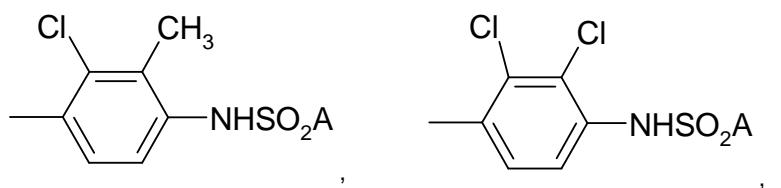
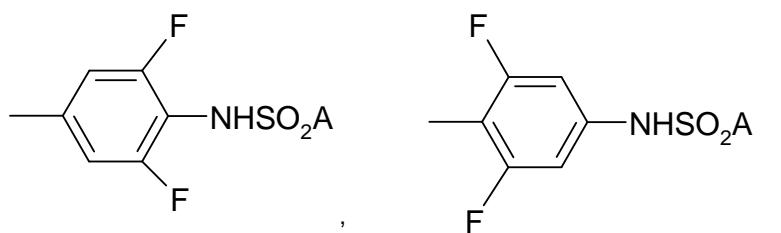
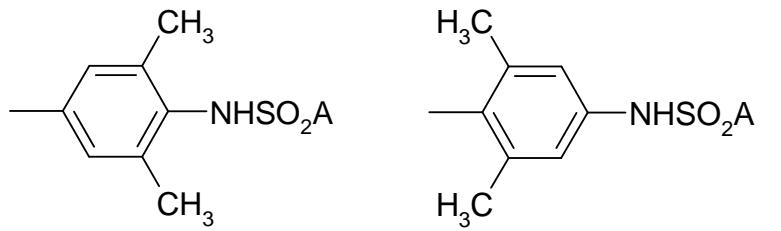
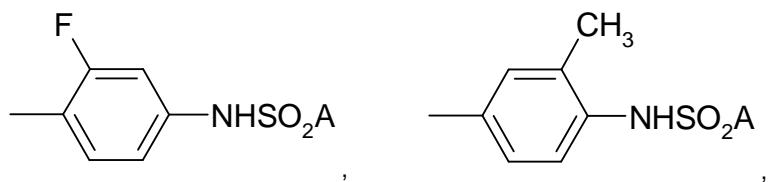
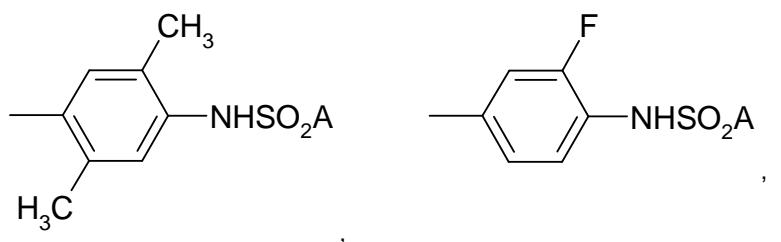
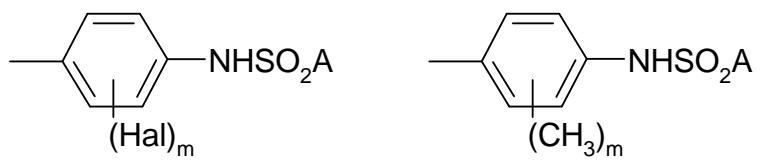
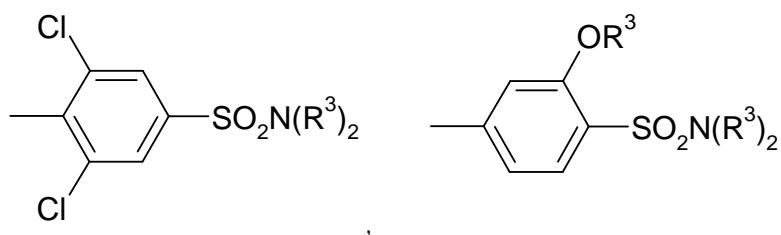


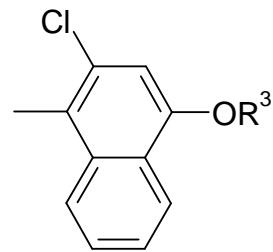
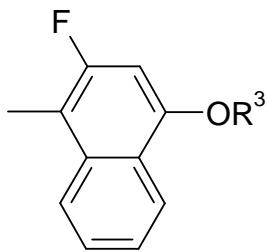
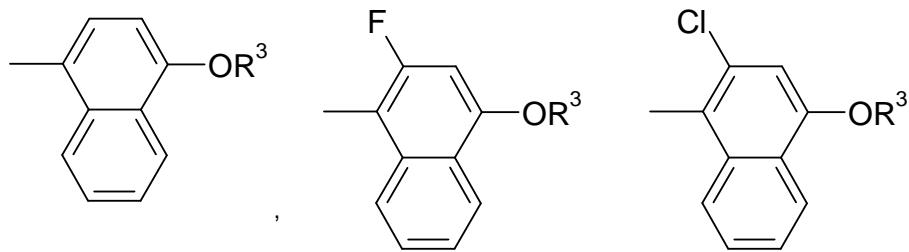
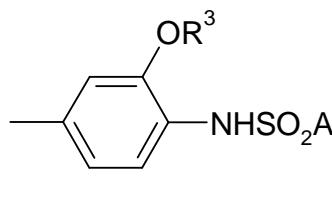
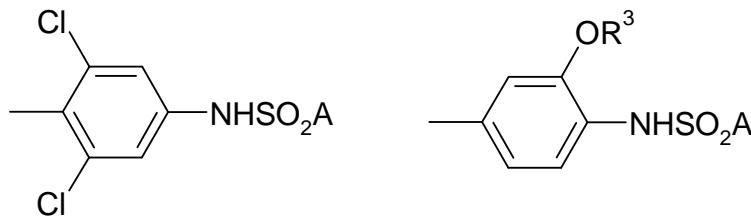
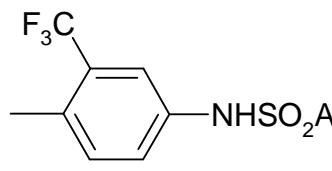
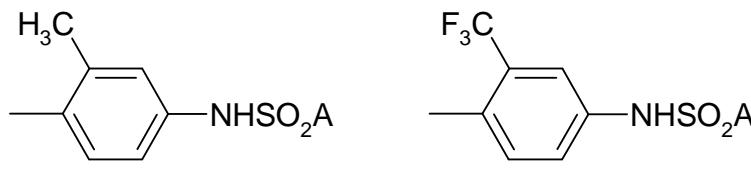
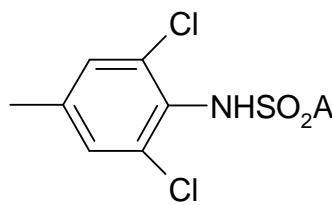
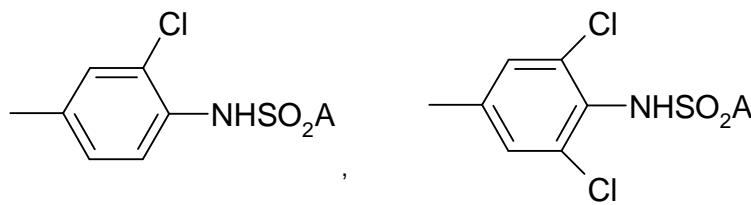
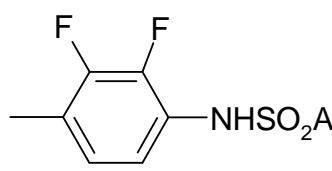
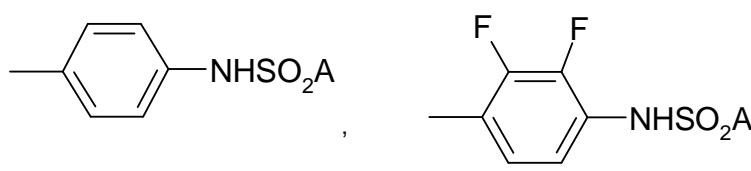
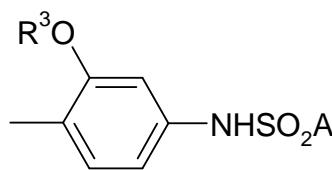
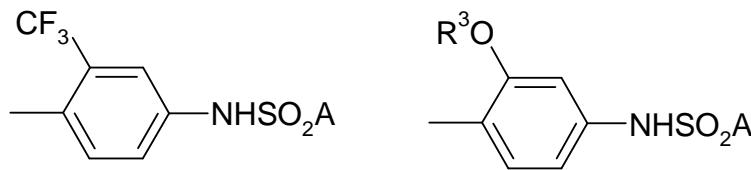
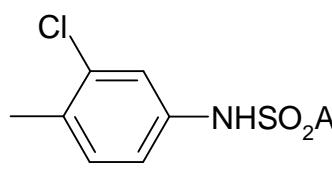
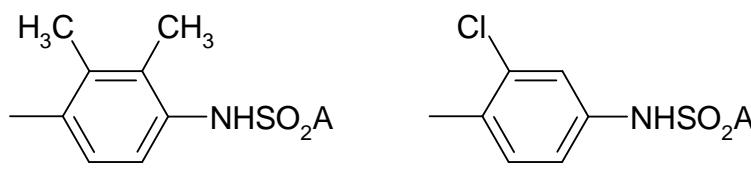


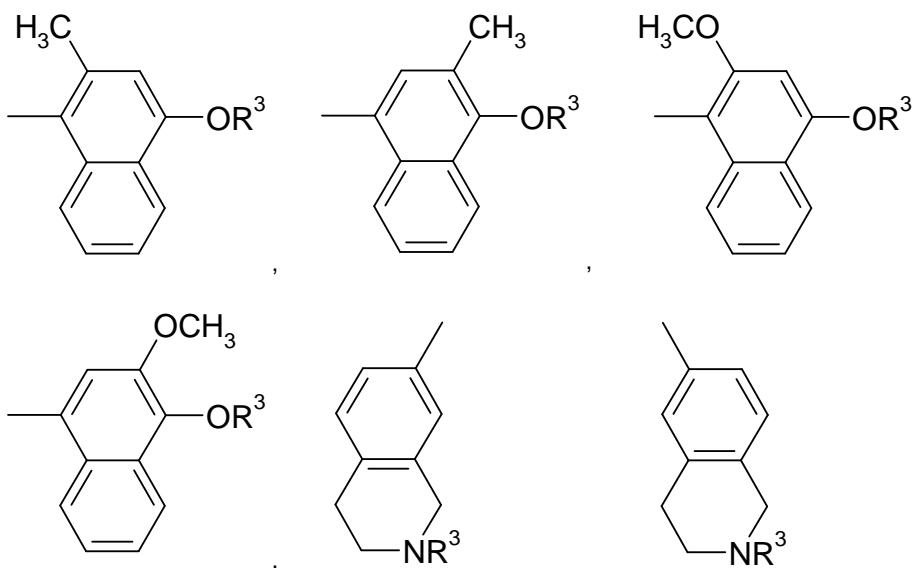






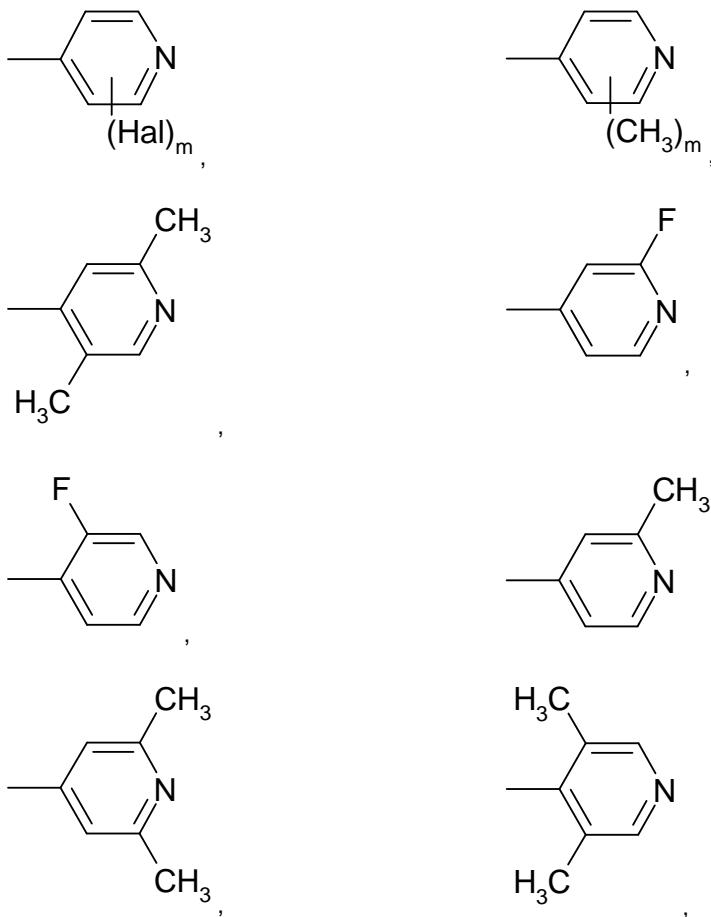


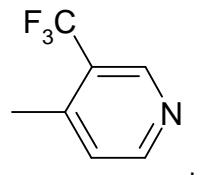
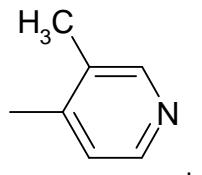
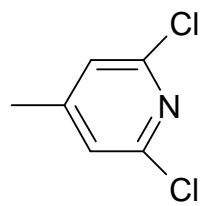
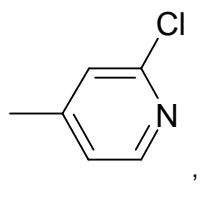
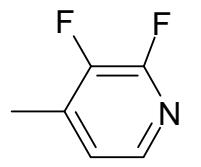
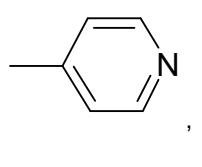
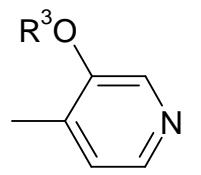
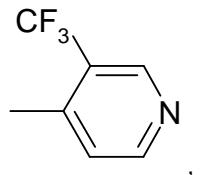
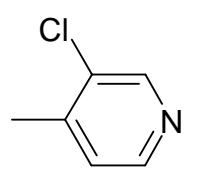
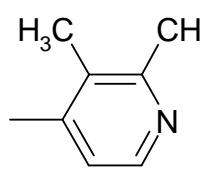
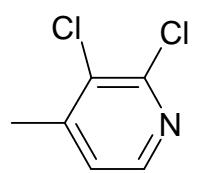
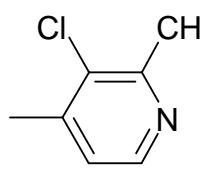
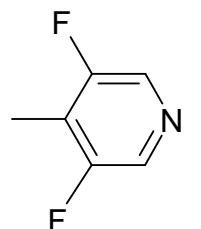
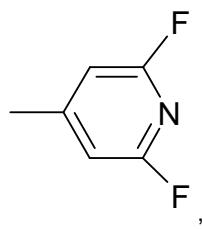


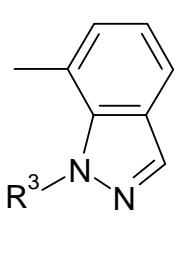
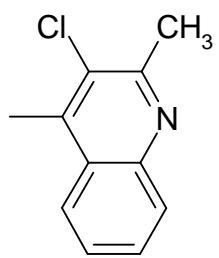
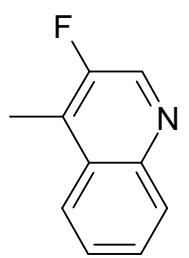
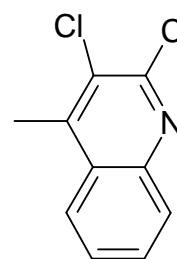
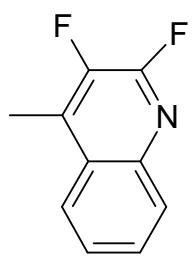
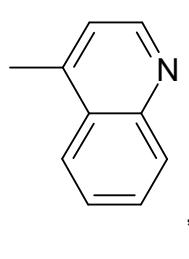
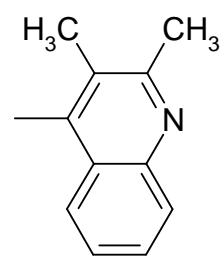
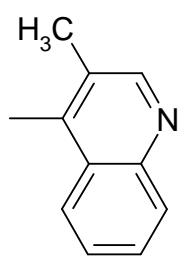
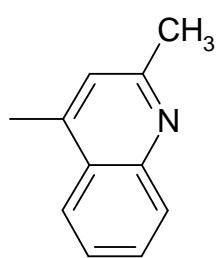
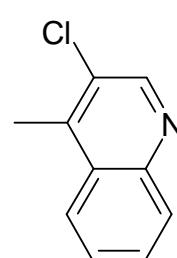
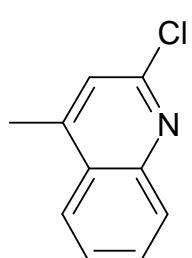
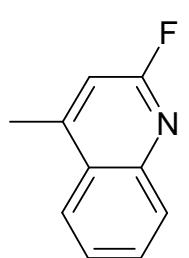
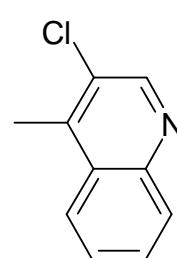
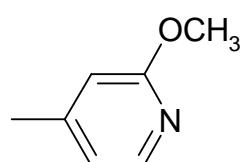
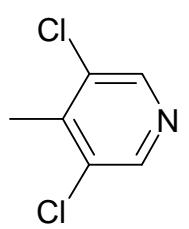


donde m es 1, 2 o 3, n es 0, 1, 2 o 3, y R³ y A es como se define en la reivindicación 1.

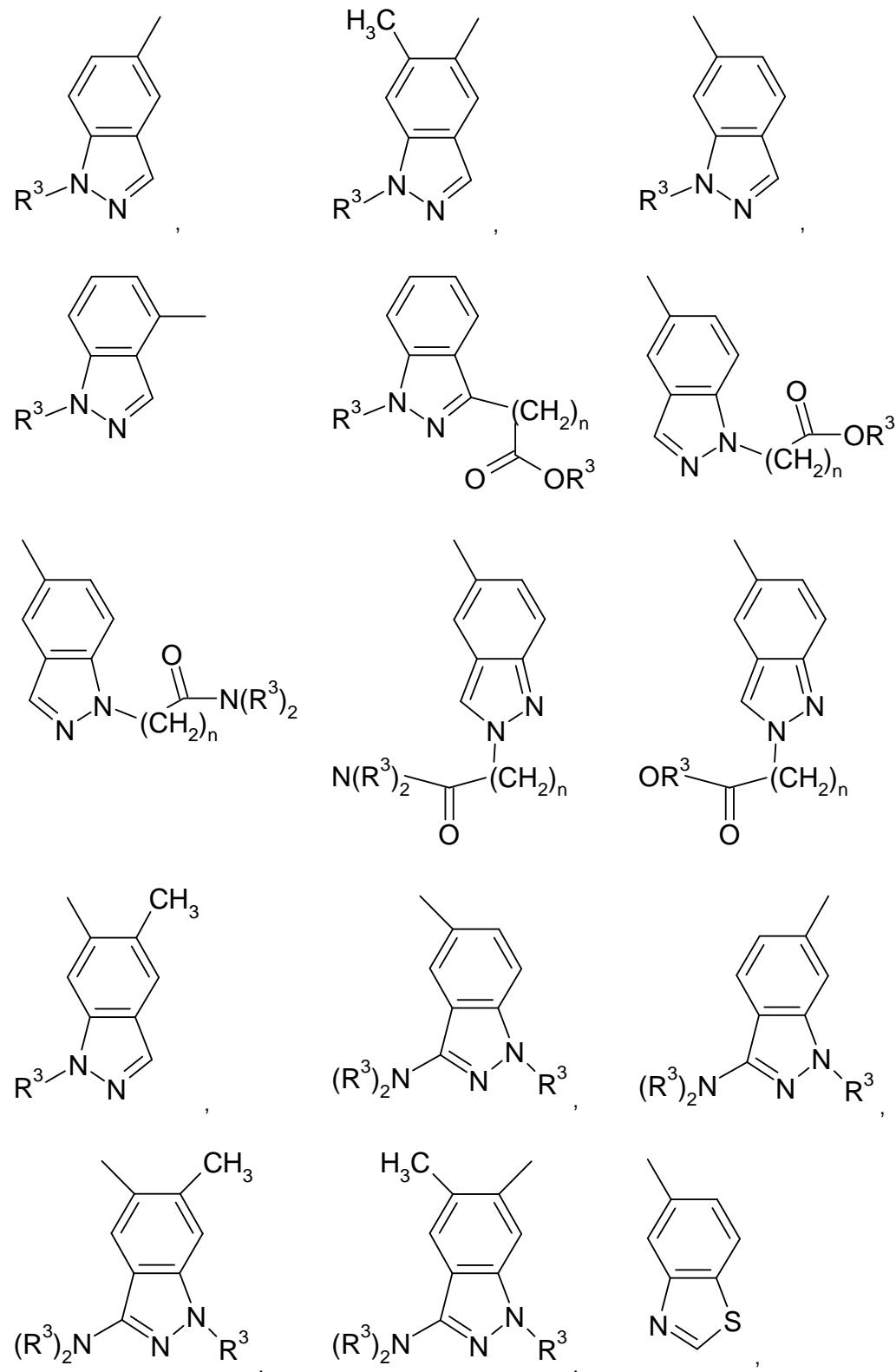
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde Het indica uno de los siguientes grupos:

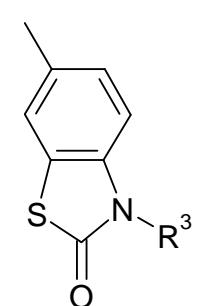
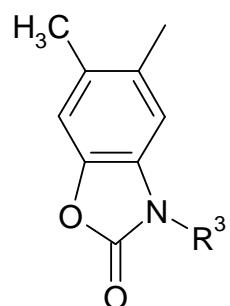
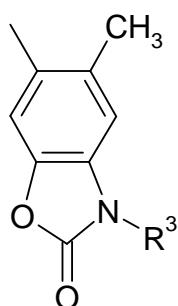
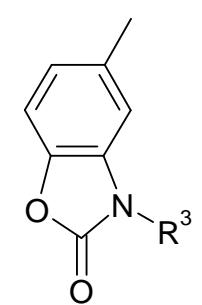
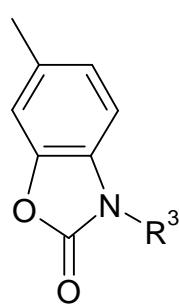
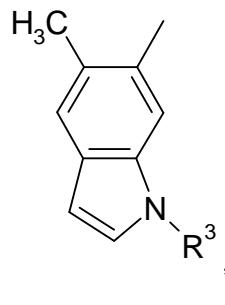
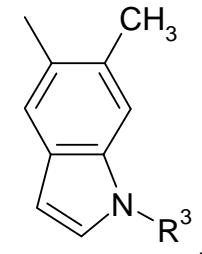
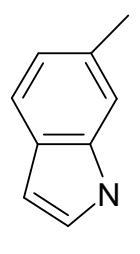
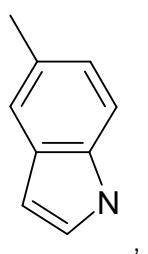
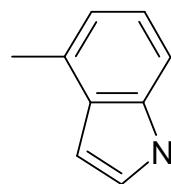
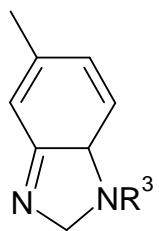
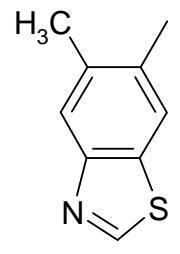
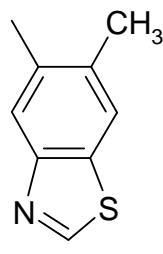
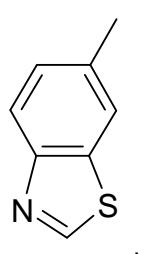


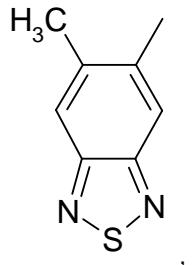
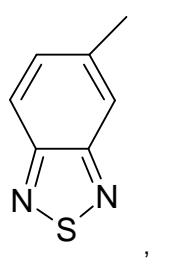
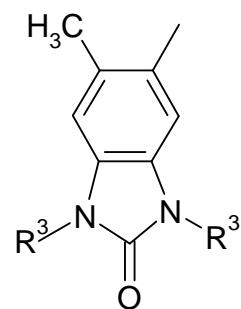
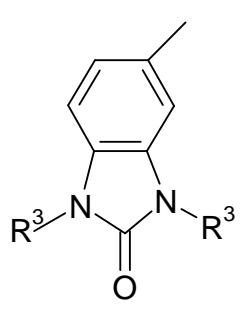
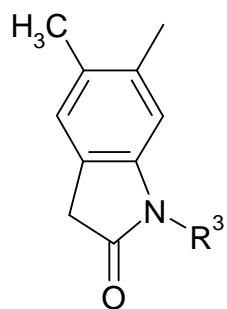
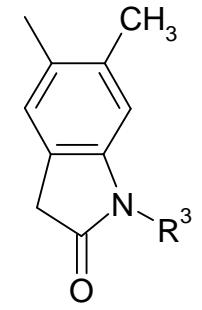
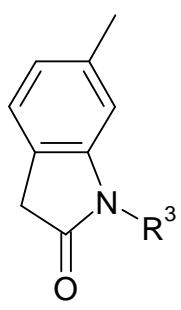
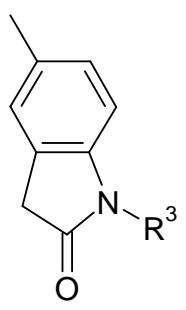
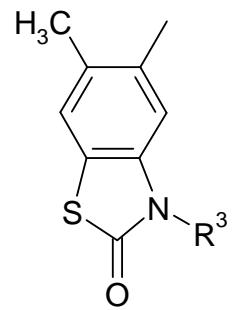
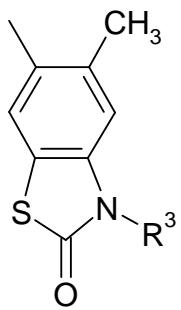
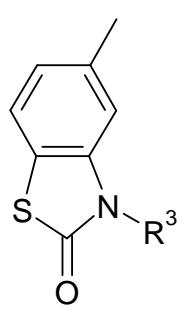




,

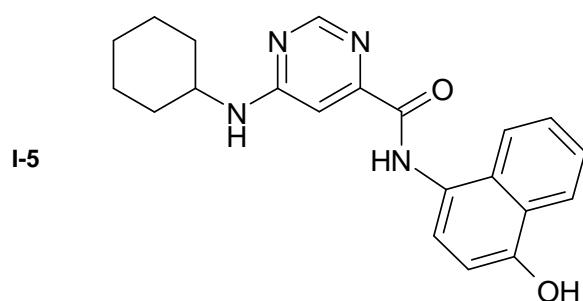
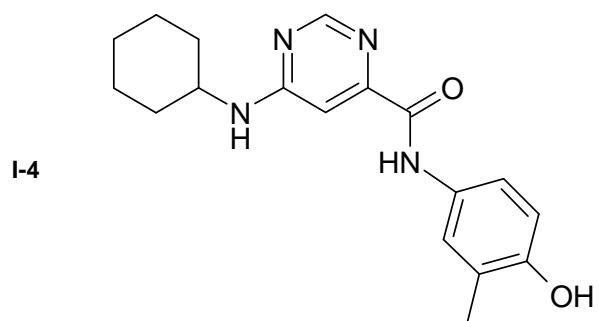
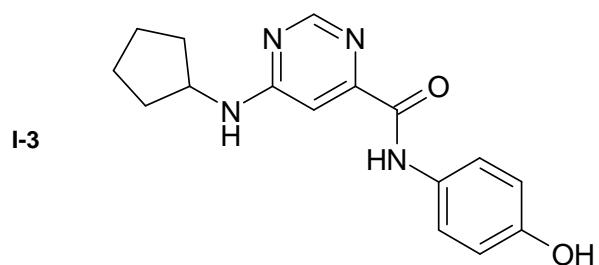
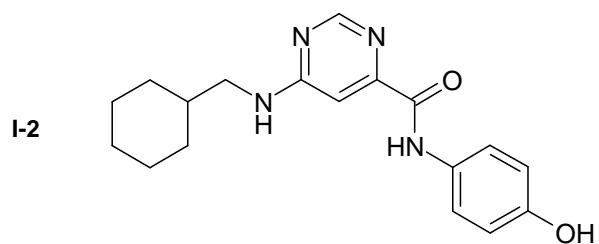
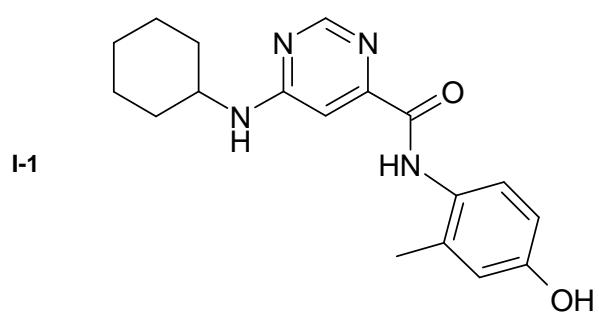


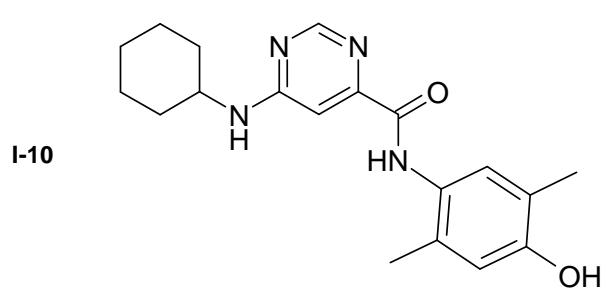
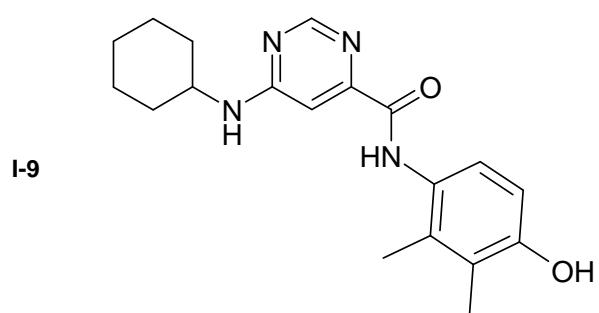
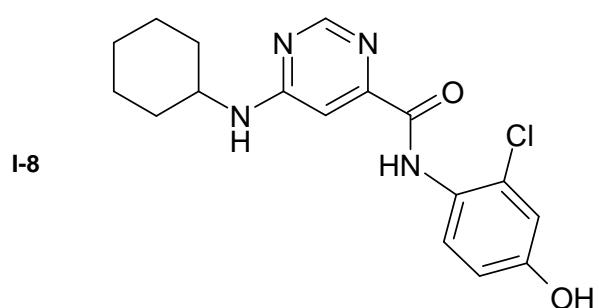
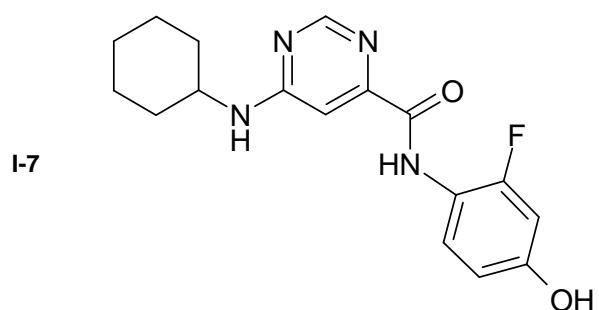
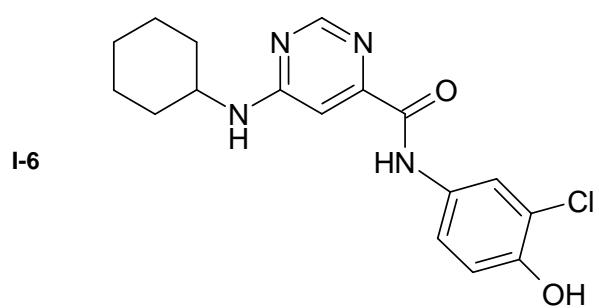


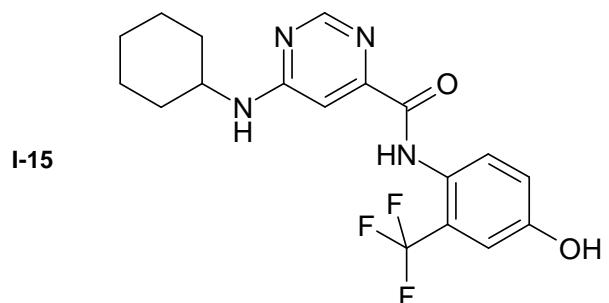
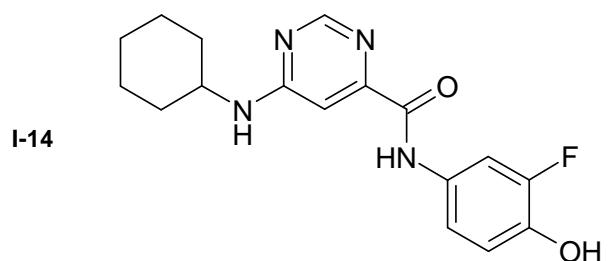
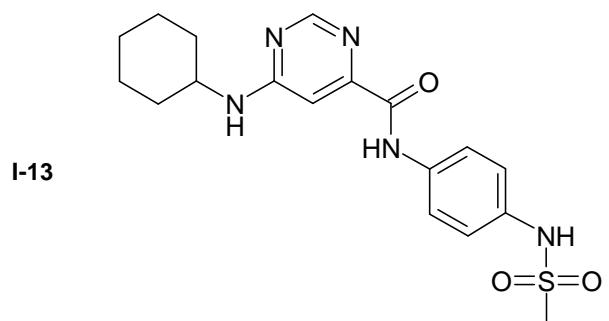
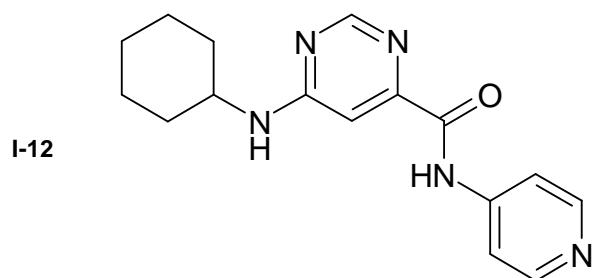
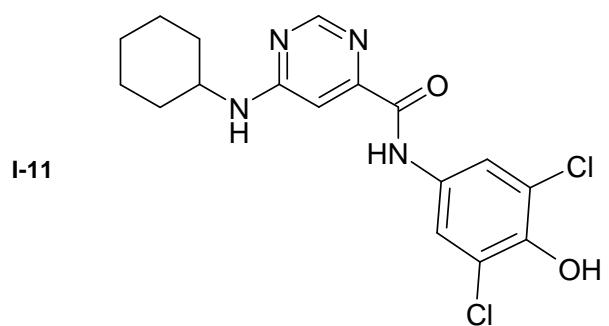


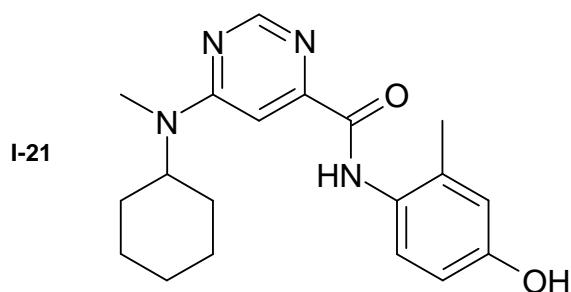
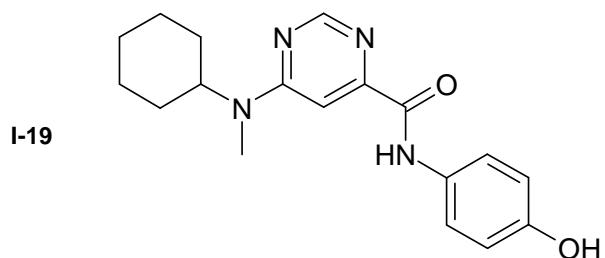
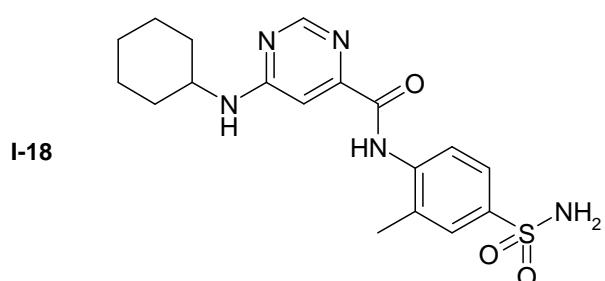
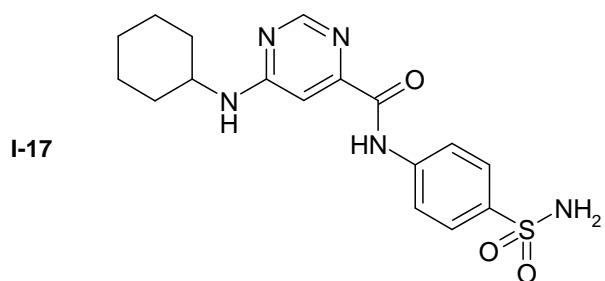
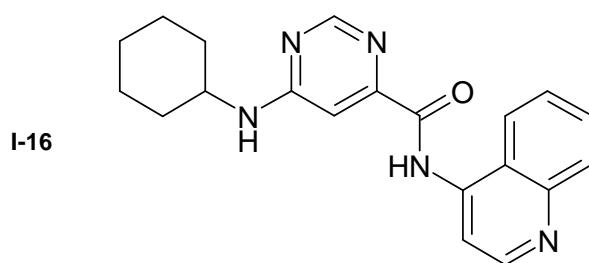
donde m es 1, 2 o 3, n es 0, 1, 2 o 3, y R³ es como se define en la reivindicación 1.

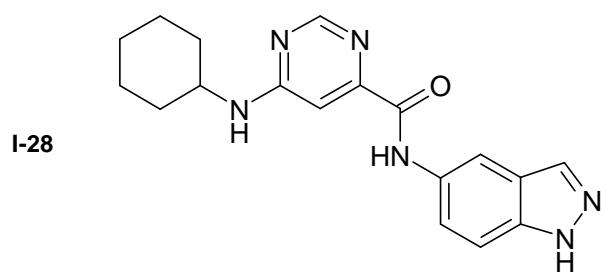
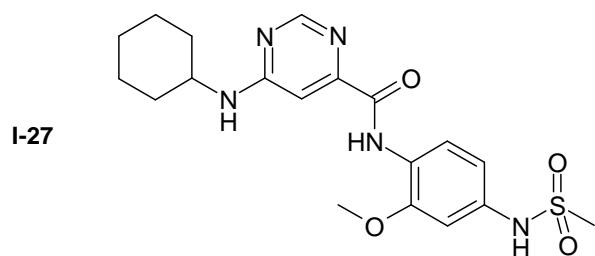
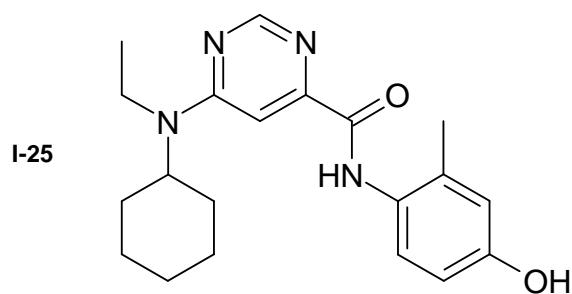
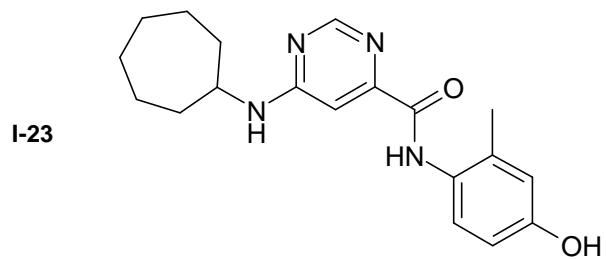
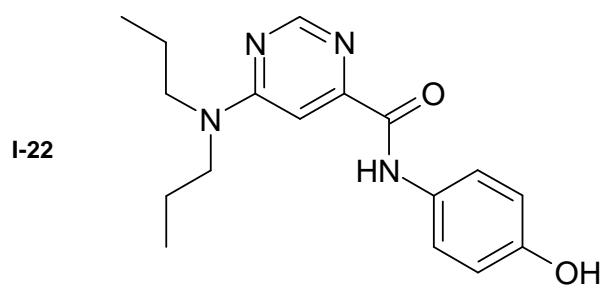
4. Compuestos según la reivindicación 1 del siguiente grupo I-1 al compuesto intermedio 39:

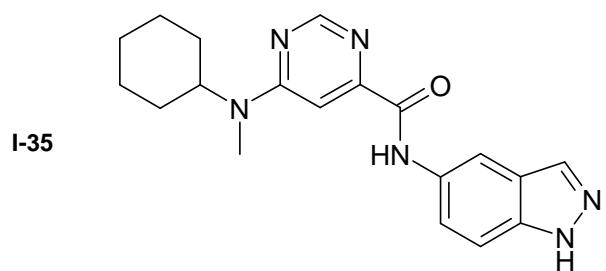
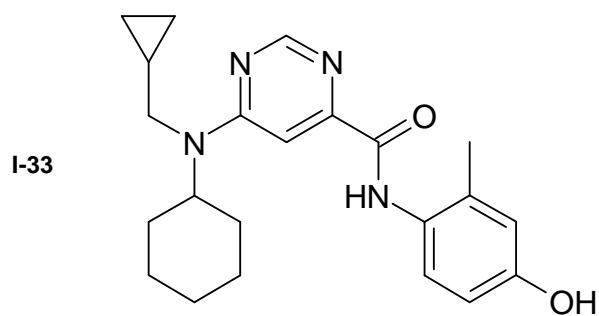
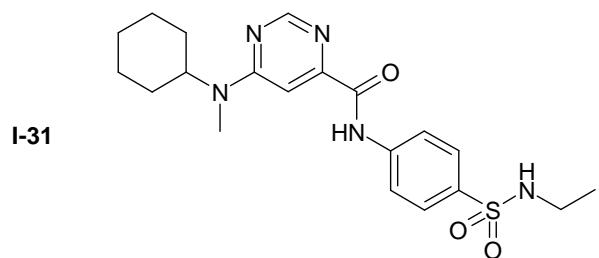
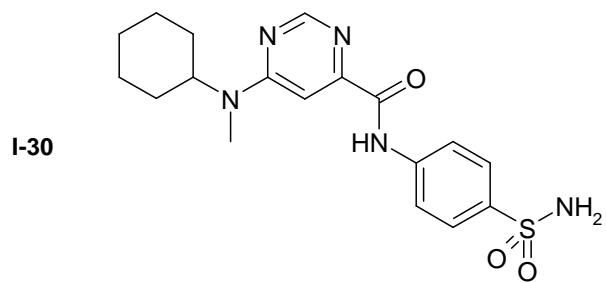
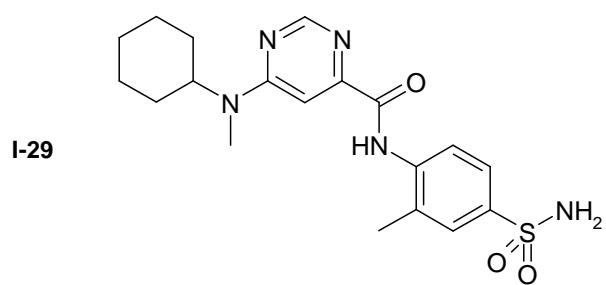


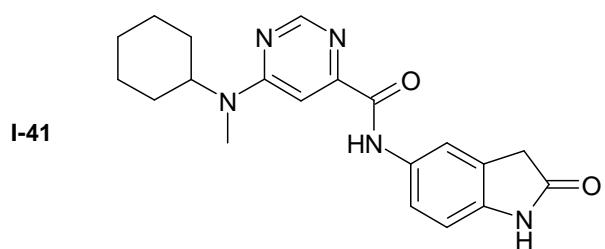
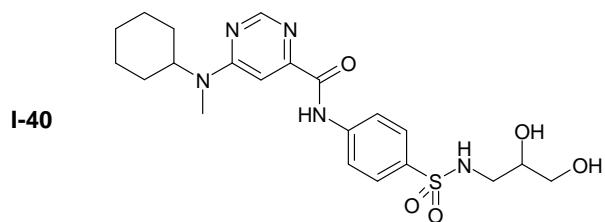
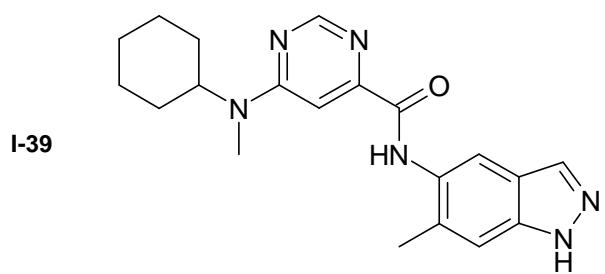
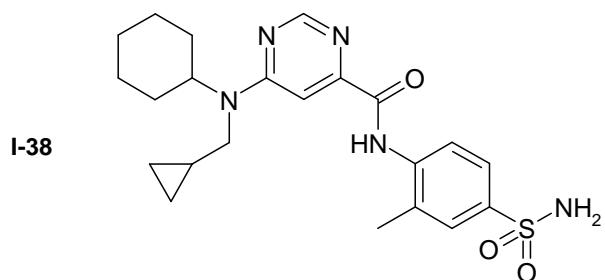
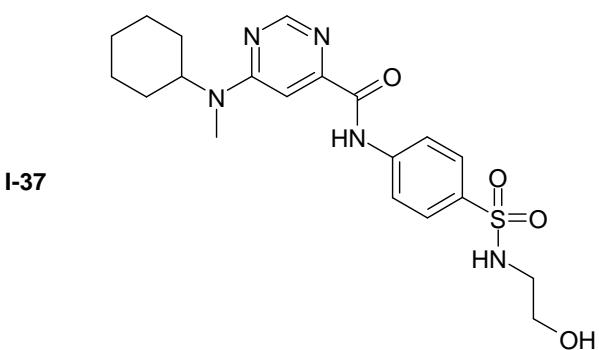


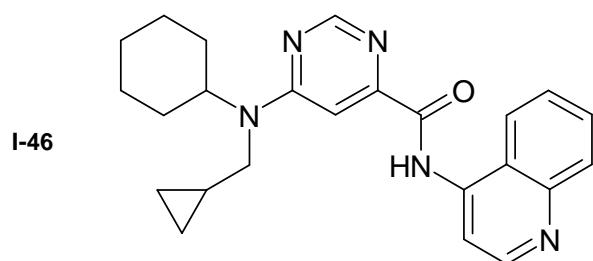
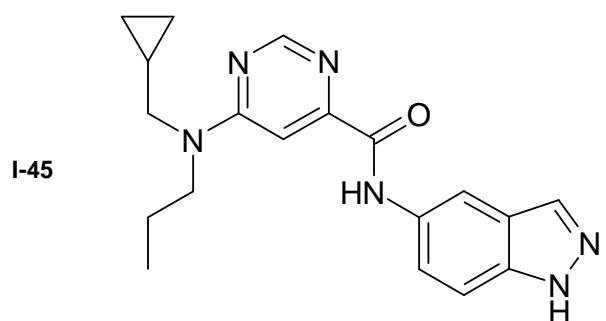
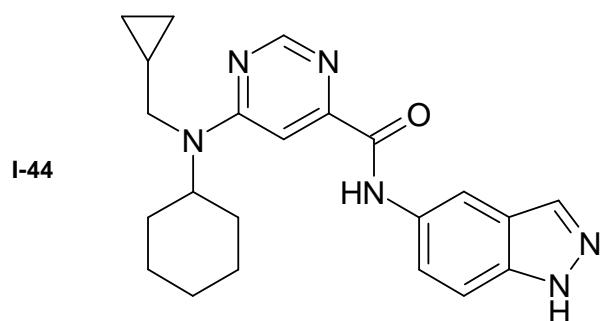
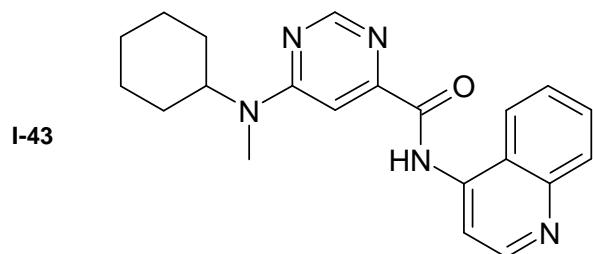
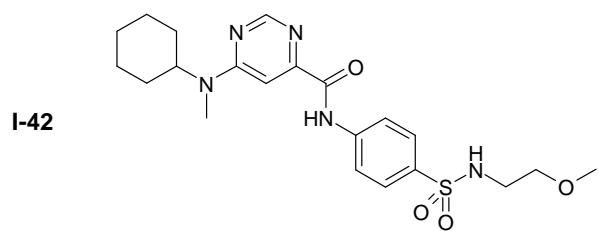


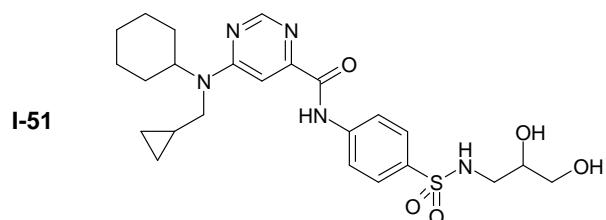
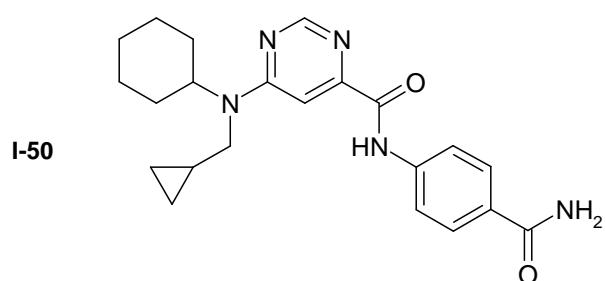
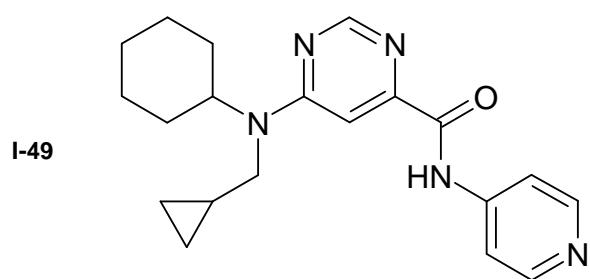
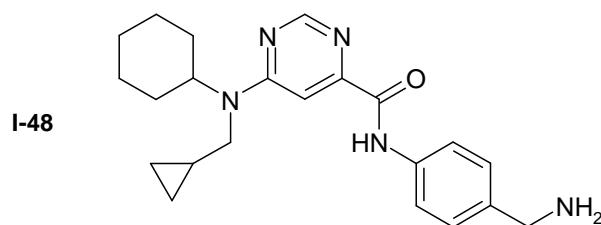
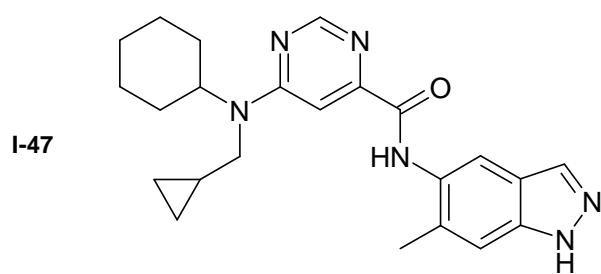


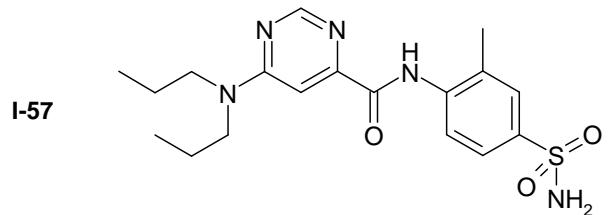
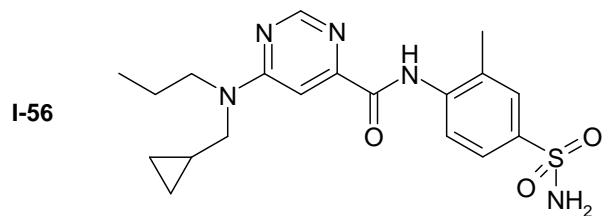
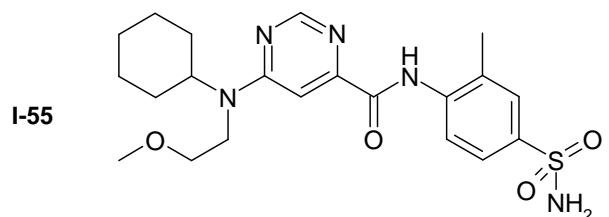
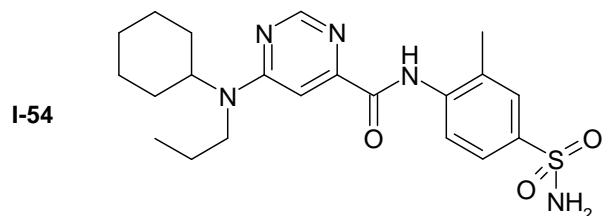
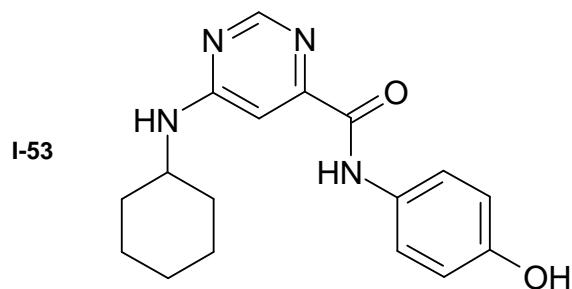
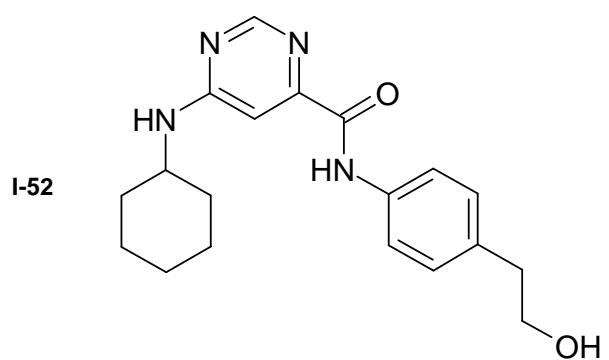


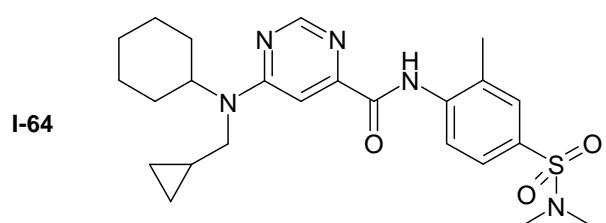
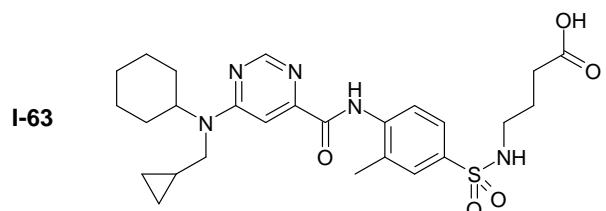
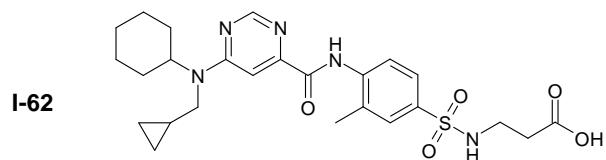
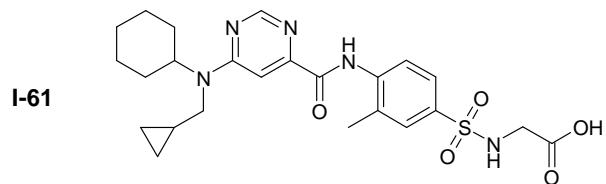
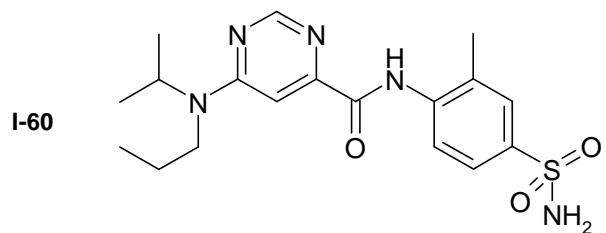
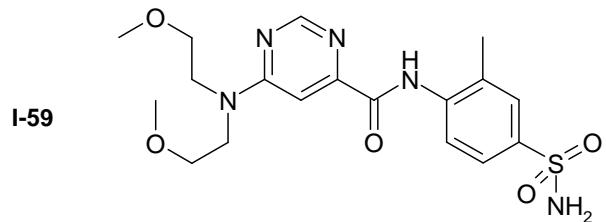
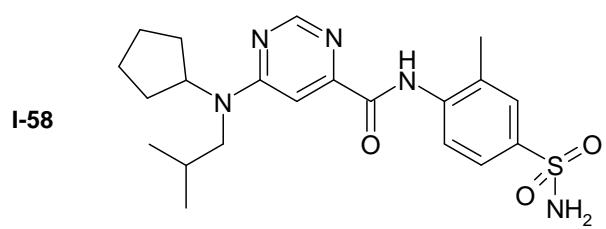


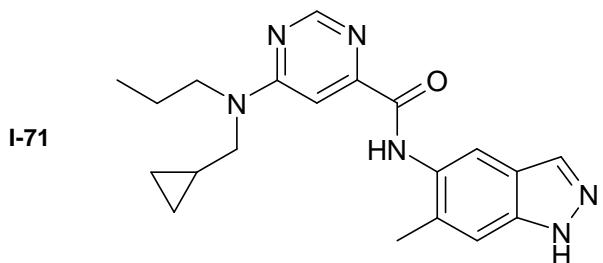
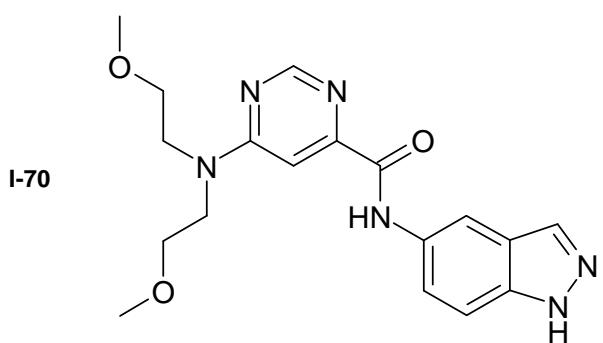
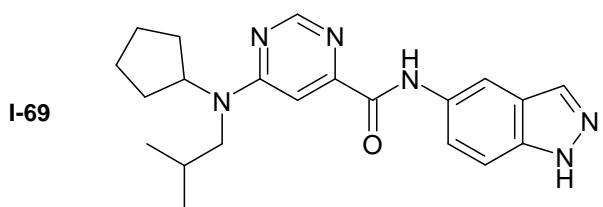
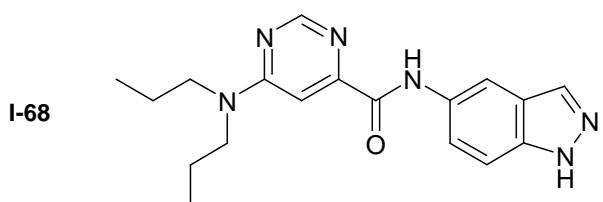
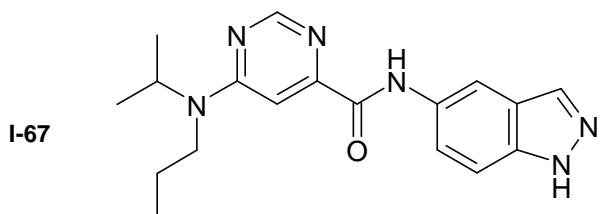
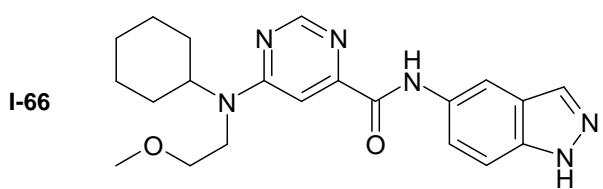


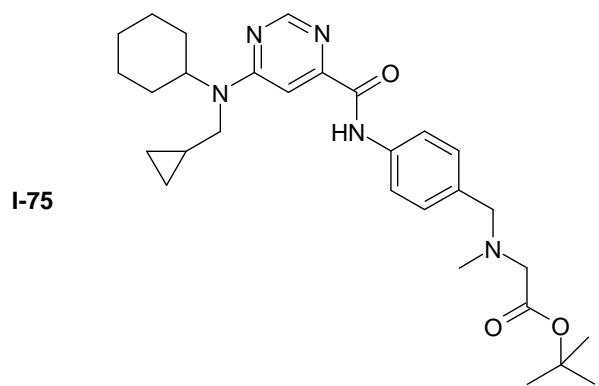
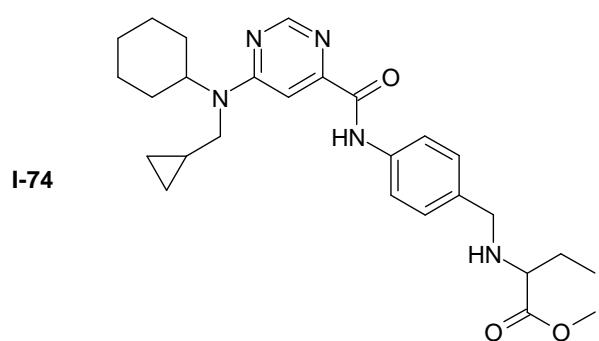
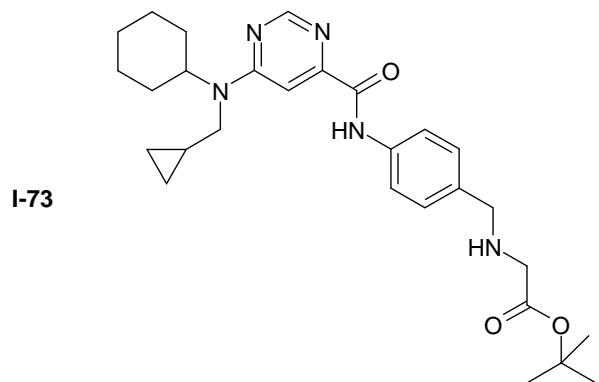
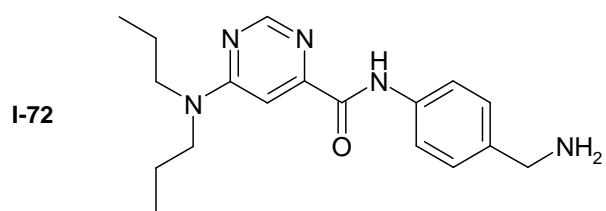


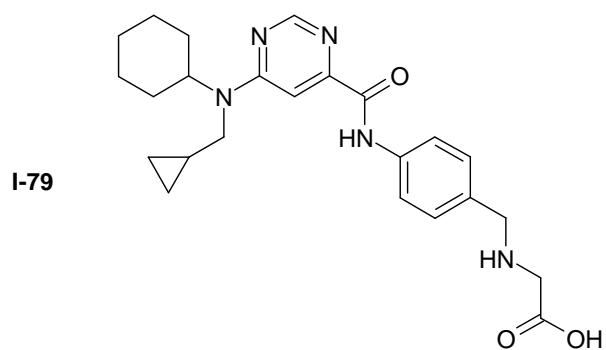
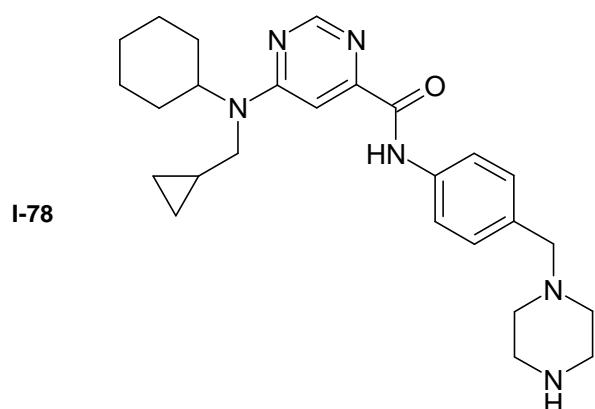
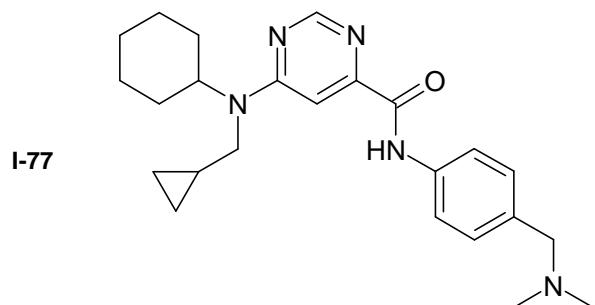
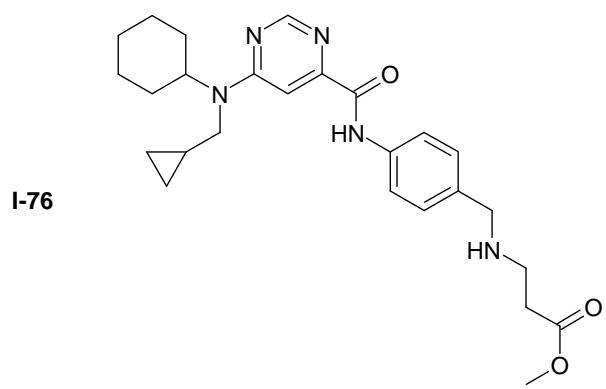


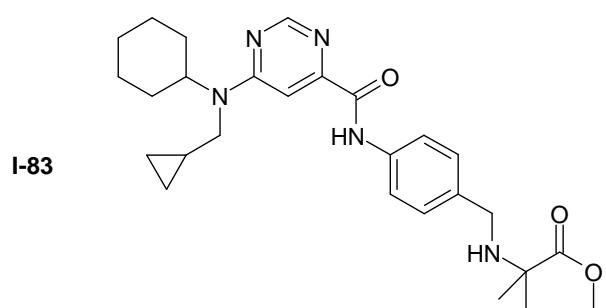
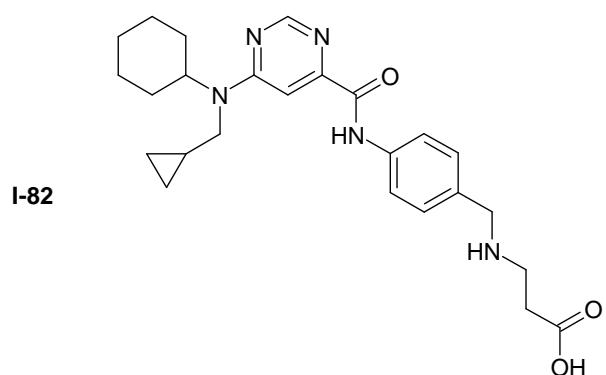
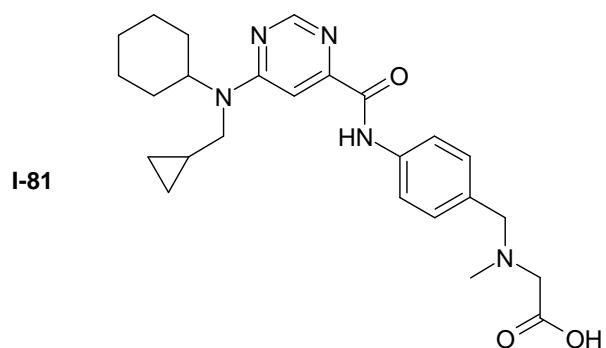
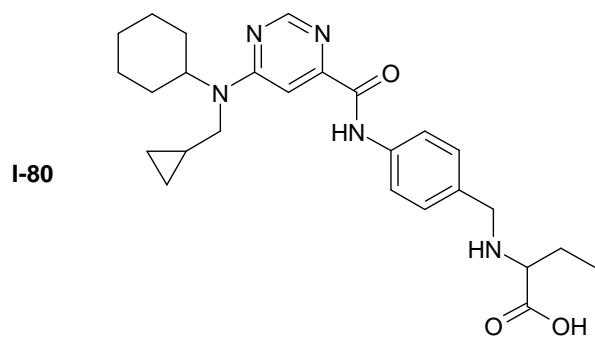


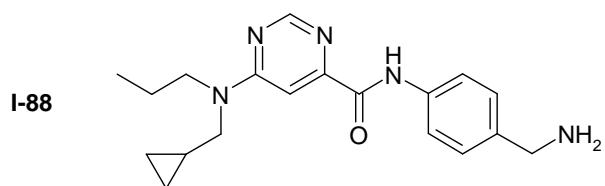
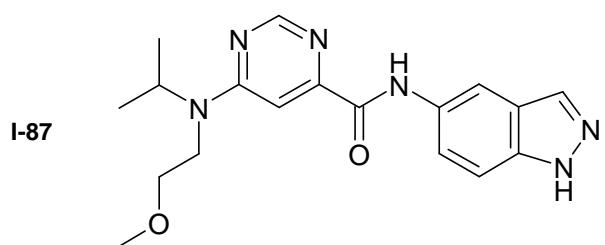
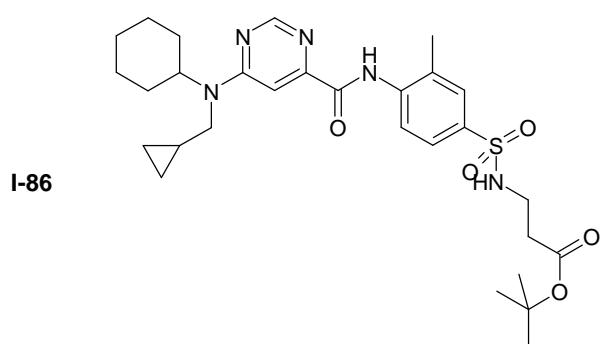
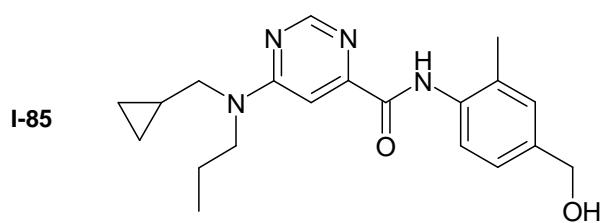
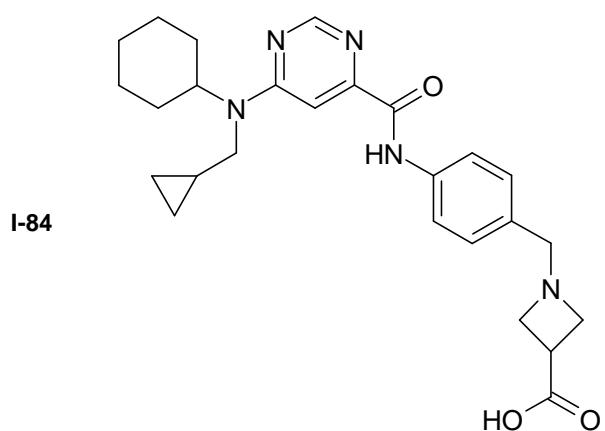


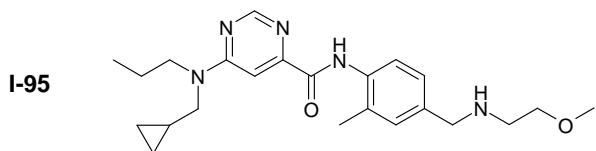
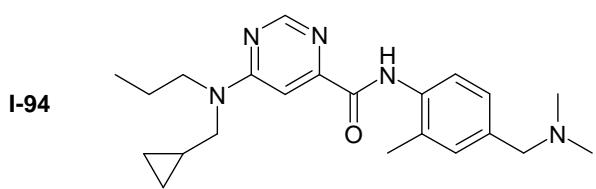
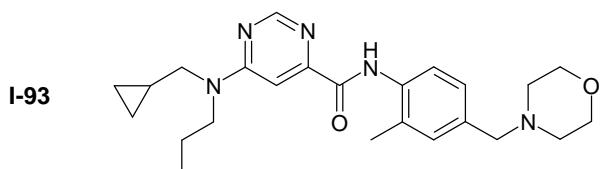
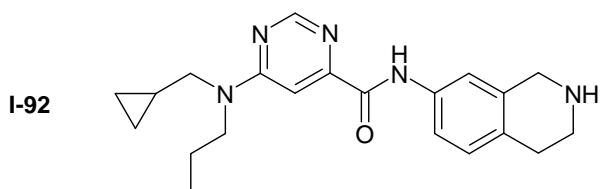
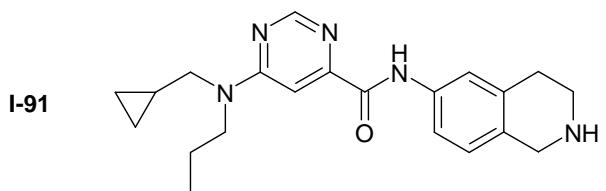
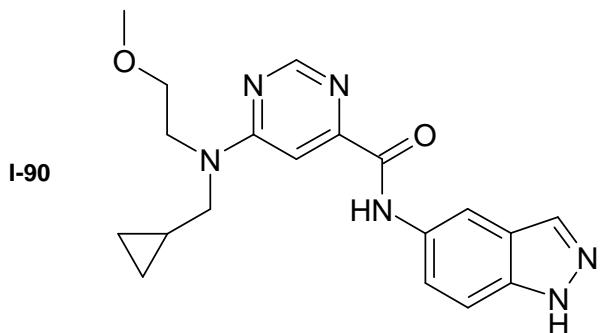
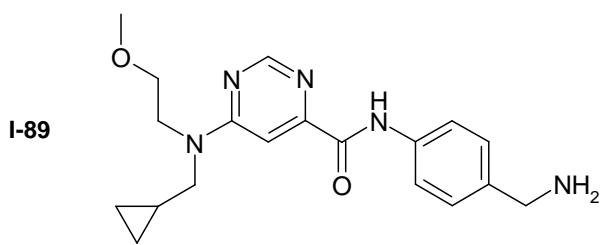


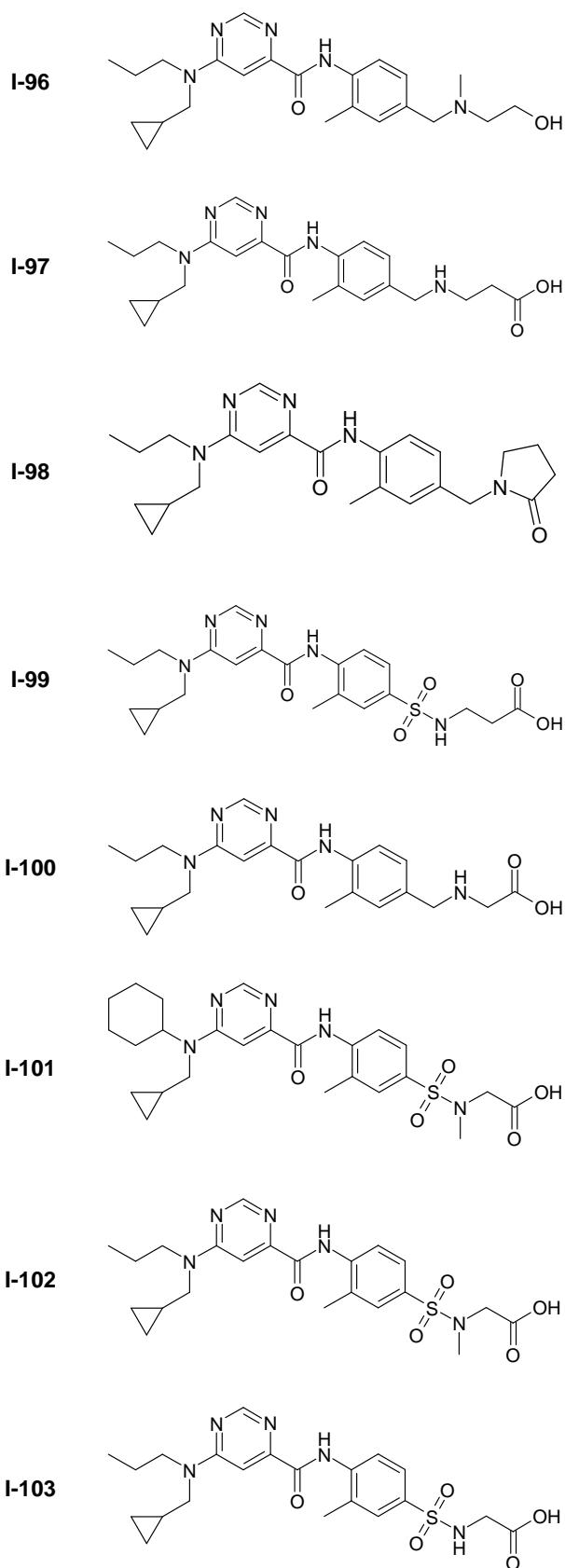


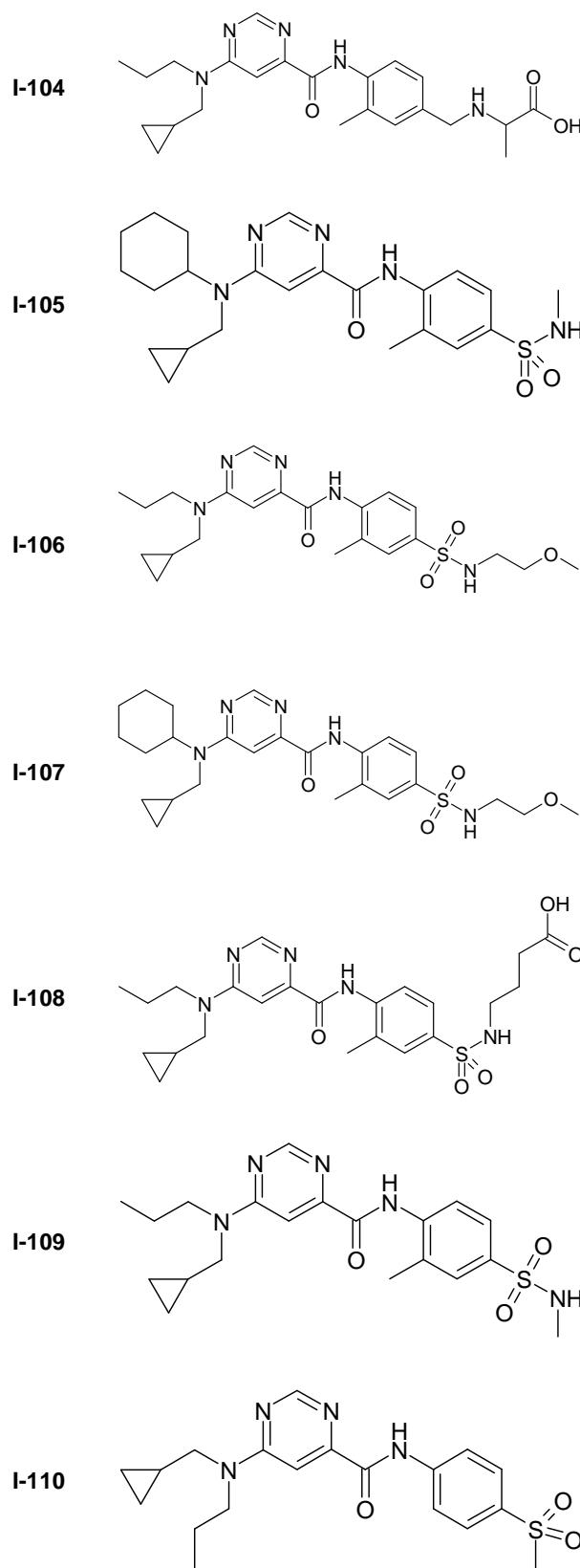


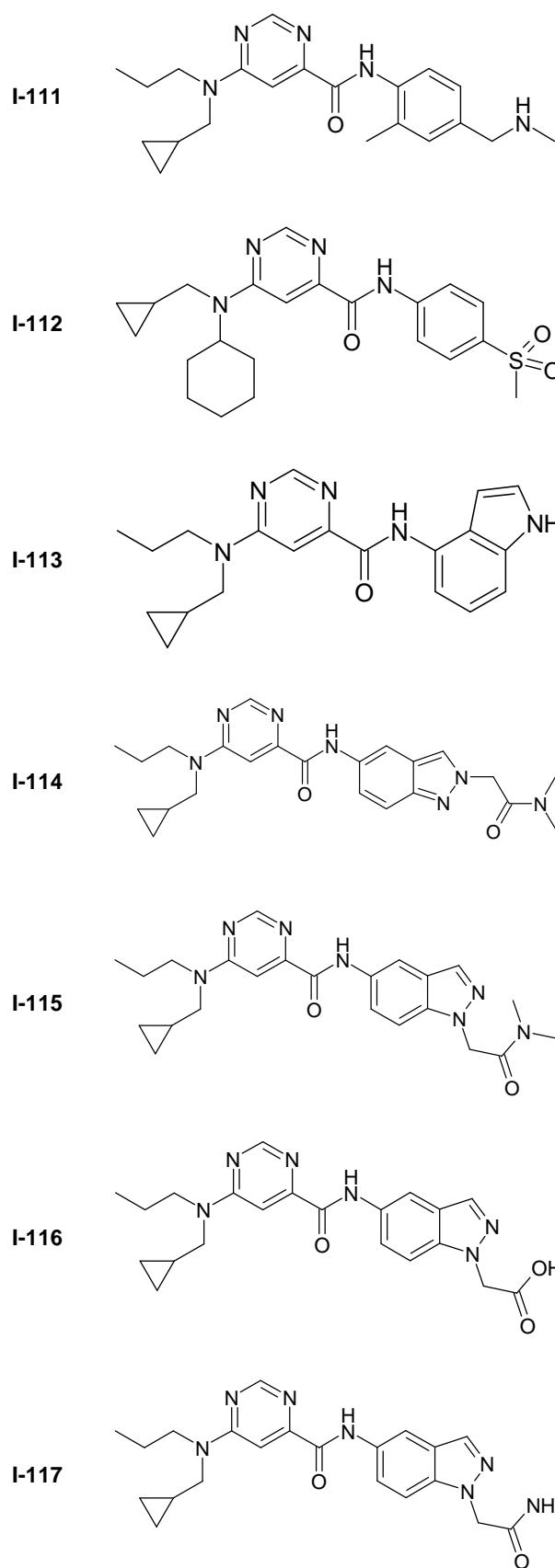


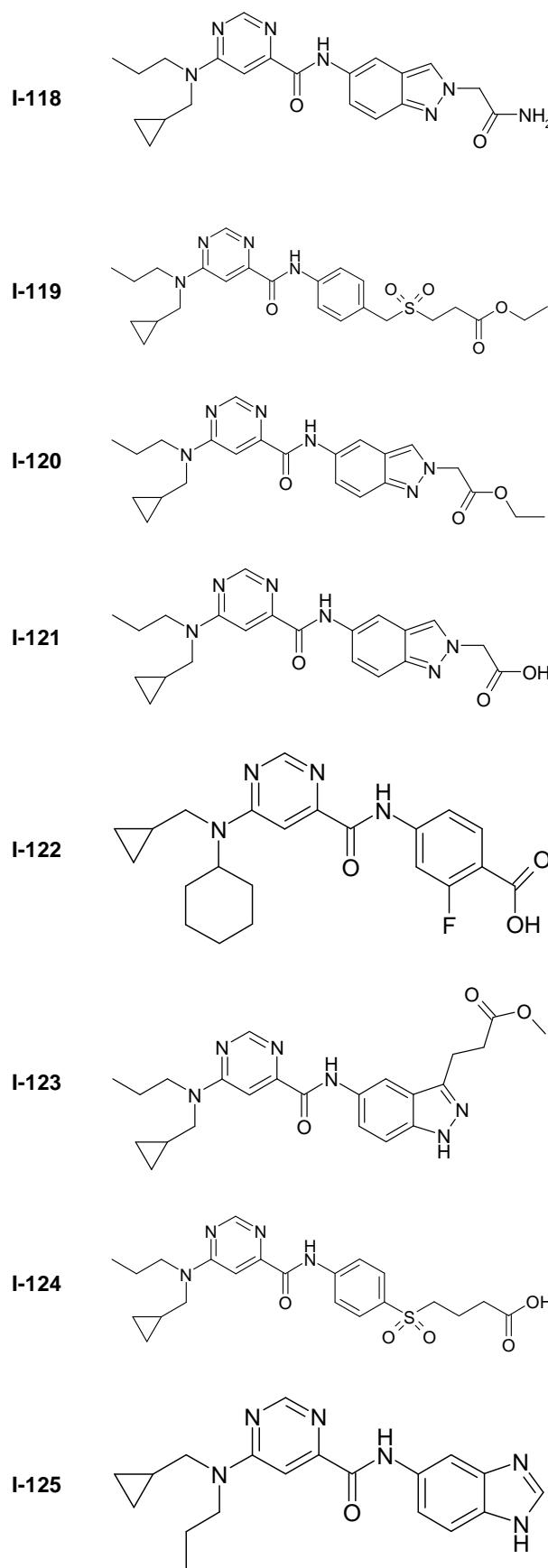


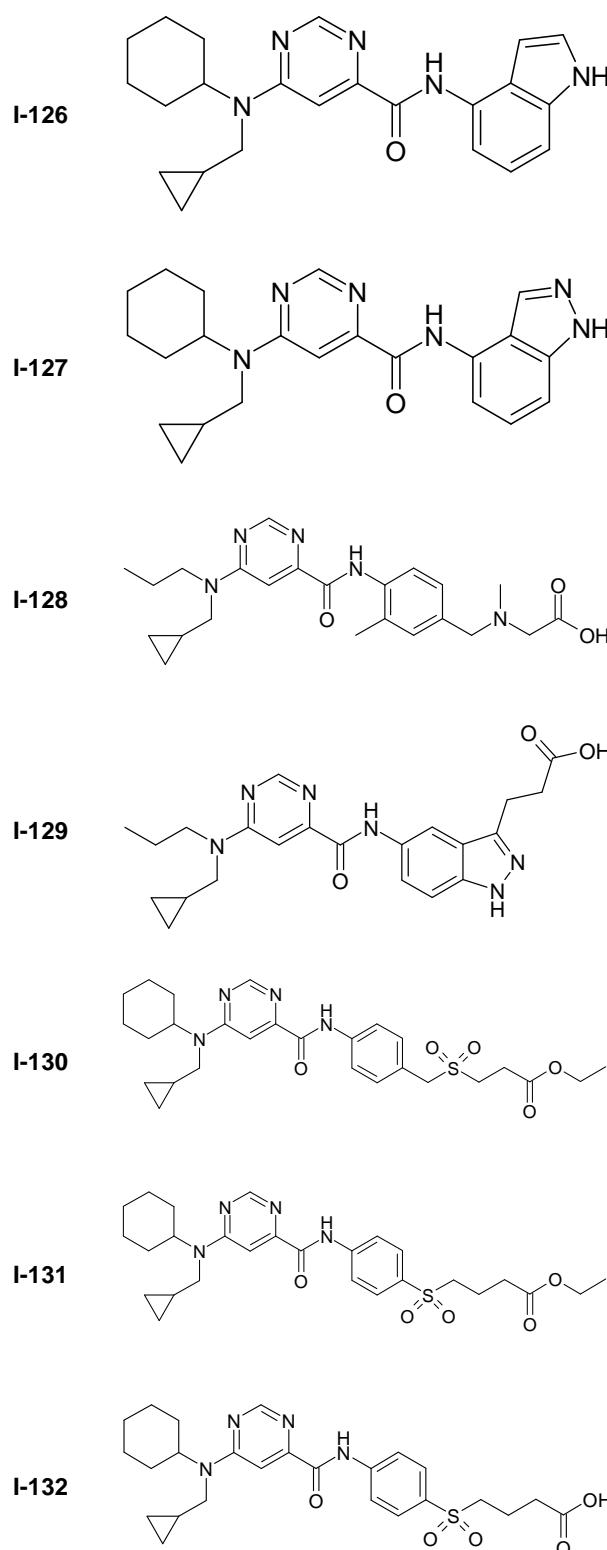


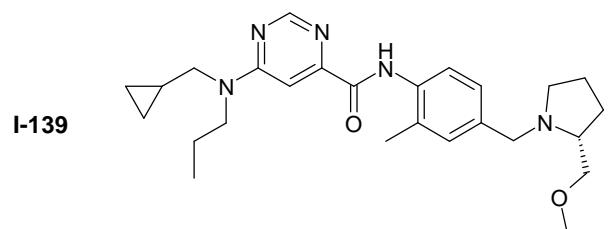
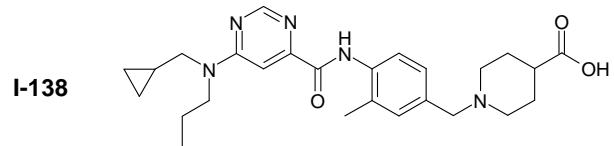
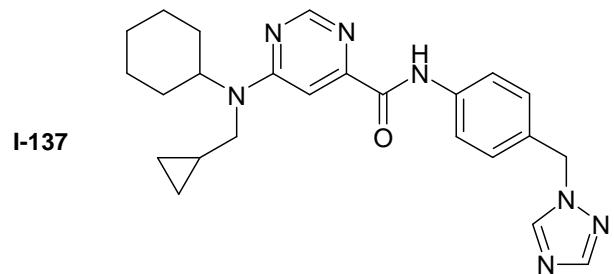
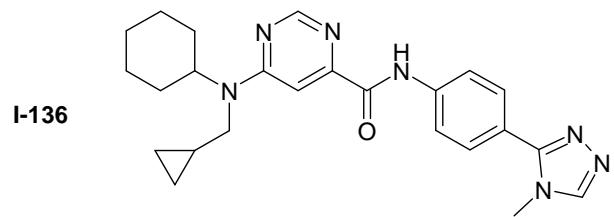
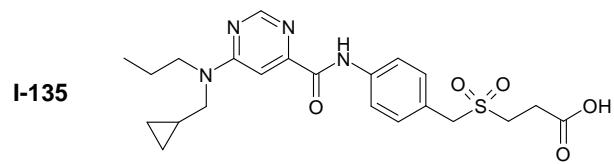
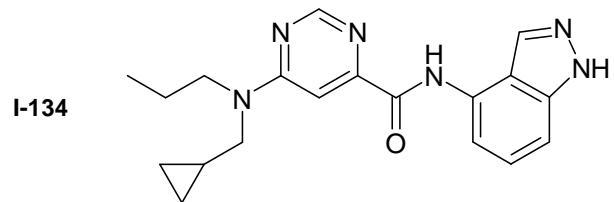
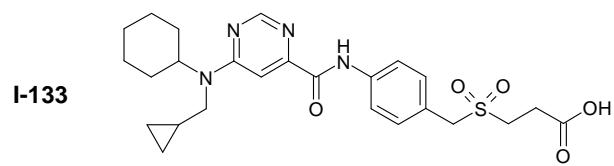


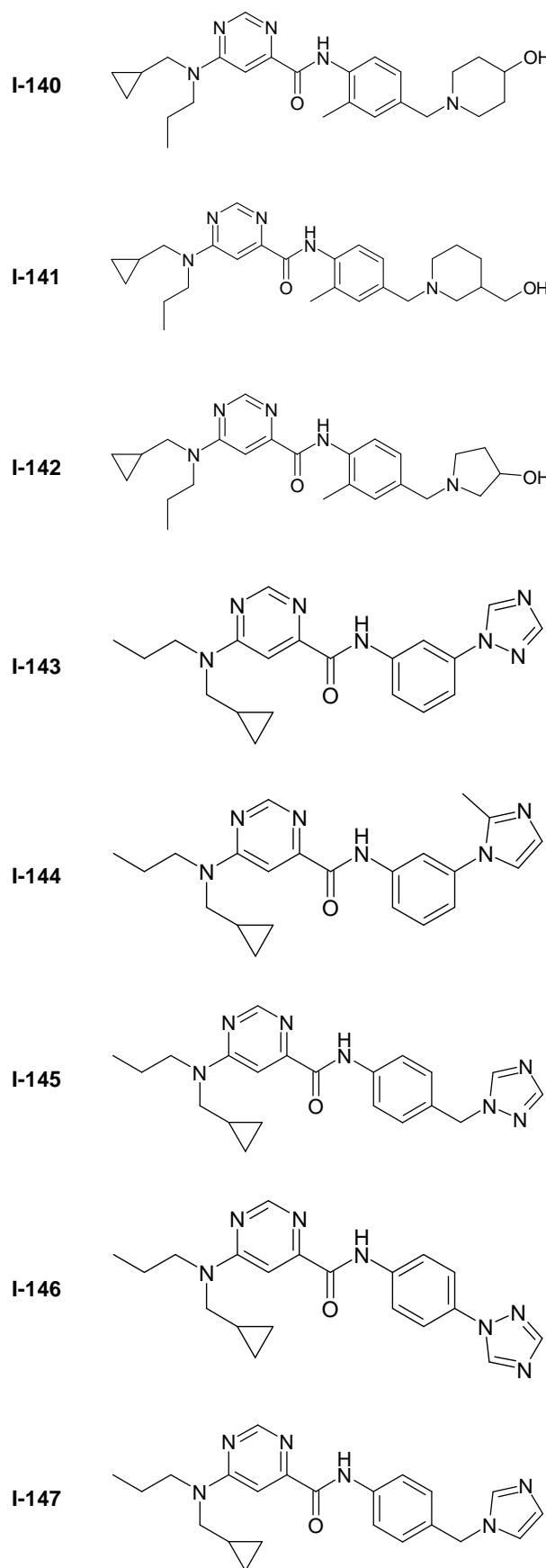


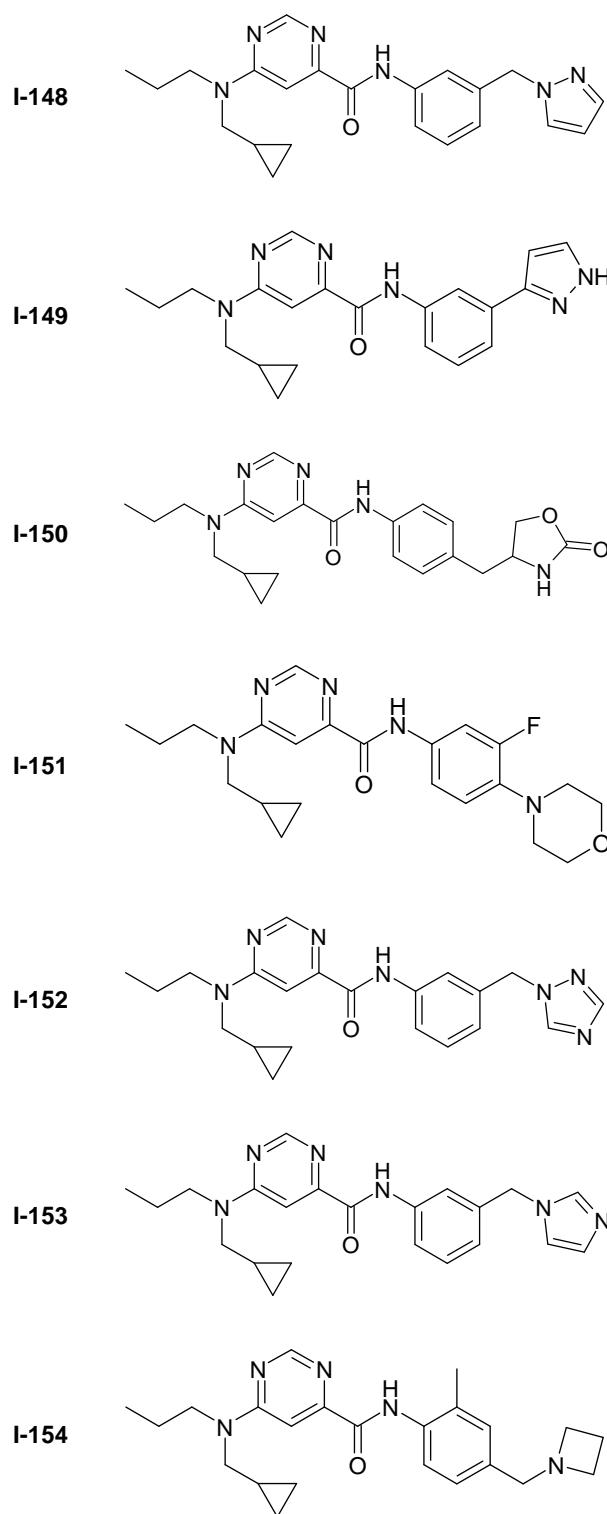




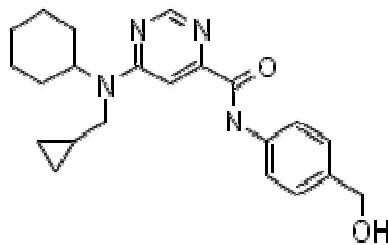




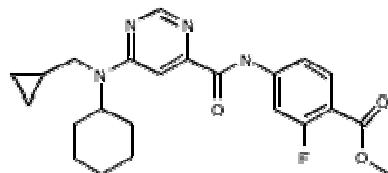




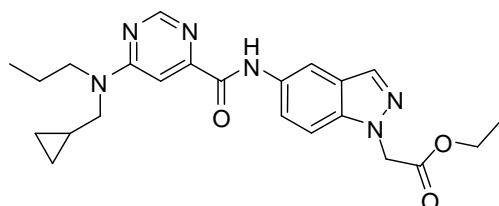
**Compuesto intermedio
23**



**Compuesto intermedio
25**



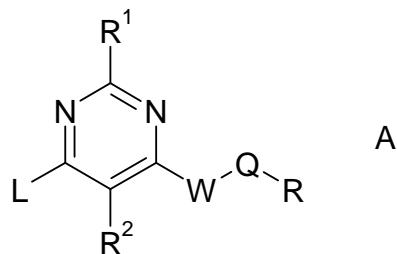
**Compuesto intermedio
39**



y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

5. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según una o más de la reivindicaciones 1 a 4 y sus sales, caracterizados porque

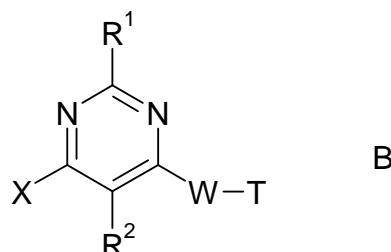
a) un compuesto de fórmula A,



- 10 donde R¹, R², W, Q y R tienen los significados que se proporcionan en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente, reacciona con un compuesto de fórmula XH, donde X es como se define en la reivindicación 1,

o

b) un compuesto de fórmula B



donde X, R¹, R² y W tienen los significados que se proporcionan en la reivindicación 1 y T es OH, OA, Cl, Br o un grupo saliente,

5 reacciona con

HNR³R, HOR o HSR, donde R tiene el significado que se proporciona en la reivindicación 1,

10 y/o

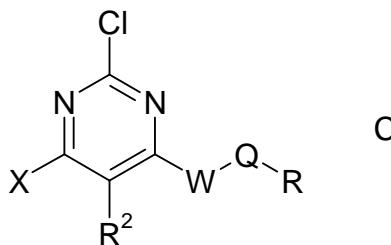
transformando los grupos R¹ y/o R² en los compuestos de fórmula (I) en diferentes grupos R¹ y R² por métodos conocidos en la técnica,

15 y/o

una base o ácido de fórmula (I) se convierte en una de sus sales.

20 6. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y sus sales, caracterizado porque

a) un compuesto de fórmula C,



25 donde X, R², W, Q y R tienen los significados proporcionados en la reivindicación 1, se hidrogena en presencia de un catalizador adecuado y una base adecuada.

30 7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y adyuvantes.

8. Conjunto (kit) compuesto por envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o tautómero, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones, y
 (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

35 9. Uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato.

- 10.** Uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.
- 5 **11.** El uso según la reivindicación 10, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.
- 10 **12.** El uso según la reivindicación 10, en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped.